サノフィ株式会社

# デュピルマブ（遺伝子組換え）

## CTD 第二部ー臨床概要

## 2.7.4 臨床的安全性の概要（小児アトピー性皮膚炎）

---

Total number of pages: 162

# 目　　次

**2.7.4 臨床的安全性の概要（小児アトピー性皮膚炎）** ..... **1**

**目　　次** ..... **2**

**表　目　次** ..... **6**

**図　目　次** ..... **9**

**略号と用語の定義** ..... **10**

**1　　背景及び概観** ..... **12**

1.1　　緒言 ..... 12

1.2　　類薬の安全性情報 ..... 15

1.3　　非臨床データに関連して安全性上問題となる可能性のある事項 ..... 15

**2　　医薬品への曝露** ..... **16**

2.1　　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 ..... 16

2.1.1　　安全性評価に使用した試験 ..... 16

2.1.1.1　日本人小児を対象とした国内試験（生後 6 か月以上 18 歳未満） ..... 18

2.1.1.2　思春期を対象とした海外試験（12 歳以上 18 歳未満） ..... 20

2.1.1.3　児童を対象とした海外試験（6 歳以上 12 歳未満） ..... 21

2.1.1.4　乳幼児を対象とした海外試験（生後 6 か月以上 6 歳未満） ..... 23

2.1.1.5　安全性データの構成 ..... 24

2.1.2　　市販後データ ..... 25

2.1.3　　評価方法 ..... 25

2.1.3.1　安全性評価項目及びその定義 ..... 25

2.1.3.2　データ解析の考察 ..... 26

2.2　　全般的な曝露状況 ..... 38

2.2.1　　被験者の内訳 ..... 38

2.2.1.1　日本人小児を対象とした国内試験（生後 6 か月以上 18 歳未満） ..... 40

2.2.1.2　思春期を対象とした海外試験（12 歳以上 18 歳未満） ..... 44

2.2.1.3　児童を対象とした海外試験（6 歳以上 12 歳未満） ..... 46

2.2.1.4 乳幼児を対象とした海外試験（生後 6 か月以上 6 歳未満）.....48
2.2.2 曝露状況.....50
2.2.2.1 日本人小児を対象とした国内試験（生後 6 か月以上 18 歳未満）.....50
2.2.2.2 思春期を対象とした海外試験（12 歳以上 18 歳未満）.....52
2.2.2.3 児童を対象とした海外試験（6 歳以上 12 歳未満）.....56
2.2.2.4 乳幼児を対象とした海外試験（生後 6 か月以上 6 歳未満）.....60
2.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性.....64
**3 有害事象.....65**
3.1 有害事象の解析.....65
3.1.1 有害事象の概観.....65
3.1.1.1 日本人小児を対象とした国内試験（生後 6 か月以上 18 歳未満）.....65
3.1.1.2 思春期を対象とした海外試験（12 歳以上 18 歳未満）.....67
3.1.1.3 児童を対象とした海外試験（6 歳以上 12 歳未満）.....69
3.1.1.4 乳幼児を対象とした海外試験（生後 6 か月以上 6 歳未満）.....71
3.1.2 比較的よく見られる有害事象.....73
3.1.2.1 治験薬投与下で発現した有害事象.....73
3.1.2.2 治験薬投与下で発現した有害事象の重症度.....91
3.1.2.3 治験薬との因果関係が否定できない治験薬投与下で発現した有害事象.....95
3.1.3 死亡.....102
3.1.4 その他の重篤な有害事象.....102
3.1.4.1 日本人小児を対象とした国内試験（生後 6 か月以上 18 歳未満）.....102
3.1.4.2 思春期を対象とした海外試験（12 歳以上 18 歳未満）.....103
3.1.4.3 児童を対象とした海外試験（6 歳以上 12 歳未満）.....103
3.1.4.4 乳幼児を対象とした海外試験（生後 6 か月以上 6 歳未満）.....106
3.1.5 治験薬投与中止に至った有害事象.....108
3.1.5.1 日本人小児を対象とした国内試験（生後 6 か月以上 18 歳未満）.....108
3.1.5.2 思春期を対象とした海外試験（12 歳以上 18 歳未満）.....108
3.1.5.3 児童を対象とした海外試験（6 歳以上 12 歳未満）.....108
3.1.5.4 乳幼児を対象とした海外試験（生後 6 か月以上 6 歳未満）.....109
3.1.6 特に注目すべき有害事象.....109
3.1.6.1 日本人小児を対象とした国内試験（生後 6 か月以上 18 歳未満）.....110
3.1.6.2 思春期を対象とした海外試験（12 歳以上 18 歳未満）.....110
3.1.6.3 児童を対象とした海外試験（6 歳以上 12 歳未満）.....110
3.1.6.4 乳幼児を対象とした海外試験（生後 6 か月以上 6 歳未満）.....111
3.1.7 特定 AE グループ.....112

3.1.7.1 皮膚感染 112
3.1.7.2 結膜炎事象 113
3.1.8 器官別大分類による有害事象の解析 114
3.1.8.1 日本人小児を対象とした国内試験（生後 6 か月以上 18 歳未満） 114
3.1.8.2 思春期を対象とした海外試験（12 歳以上 18 歳未満） 115
3.1.8.3 児童を対象とした海外試験（6 歳以上 12 歳未満） 115
3.1.8.4 乳幼児を対象とした海外試験（生後 6 か月以上 6 歳未満） 117
3.1.9 異なる年齢層でのデュピルマブの試験間の有害事象の比較 117
3.2 デュピルマブと関連性のある有害事象 122
3.2.1 日本人小児を対象とした国内試験（生後 6 か月以上 18 歳未満） 122
3.2.2 思春期を対象とした海外試験（12 歳以上 18 歳未満） 122
3.2.3 児童を対象とした海外試験（6 歳以上 12 歳未満） 122
3.2.4 乳幼児を対象とした海外試験（生後 6 か月以上 6 歳未満） 122
3.3 個別有害事象の文章による説明 122
**4 臨床検査値の評価 124**
4.1 血液学的検査 124
4.1.1 ベースラインからの変化量（平均値又は中央値） 124
4.1.1.1 赤血球及び血小板 124
4.1.1.2 白血球 124
4.1.2 個々の患者の変化 127
4.1.2.1 赤血球及び血小板 127
4.1.2.2 白血球 127
4.1.3 臨床的に重要な検査値異常 128
4.1.3.1 赤血球及び血小板 128
4.1.3.2 白血球 129
4.2 血液生化学検査 130
4.2.1 ベースラインからの変化量（平均値又は中央値） 130
4.2.2 個々の患者の変化 131
4.2.3 臨床的に重要な検査値異常 132
4.2.3.1 代謝機能検査 132
4.2.3.2 電解質検査 133
4.2.3.3 腎機能検査 134
4.2.3.4 肝機能検査 135

4.3 尿検査 ..... 136

**5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 ..... 137**

5.1 バイタルサイン及び体重 ..... 137
5.1.1 ベースラインからの変化量（平均値及び中央値） ..... 137
5.1.2 臨床的に重要な検査値異常 ..... 137
5.1.2.1 呼吸数 ..... 138
5.1.2.2 収縮期及び拡張期血圧 ..... 139
5.1.2.3 体重 ..... 140
5.2 心電図 ..... 140
5.3 免疫原性 ..... 142
5.3.1 抗デュピルマブ抗体の発現割合及び特性 ..... 142
5.3.2 抗薬物（デュピルマブ）抗体と有害事象との関連性 ..... 142

**6 特別な患者集団及び状況下における安全性 ..... 144**

6.1 体重 ..... 144
6.1.1 EFC16823 試験（生後 6 か月以上 18 歳未満） ..... 144
6.1.2 R668-AD-1526 試験（12 歳以上 18 歳未満） ..... 153
6.1.3 R668-AD-1652 試験（6 歳以上 12 歳未満） ..... 153
6.1.4 R668-AD-1539 試験 Part B（生後 6 か月以上 6 年未満） ..... 153
6.2 薬物相互作用 ..... 154
6.3 妊娠及び授乳時の使用 ..... 154
6.4 過量投与 ..... 154
6.5 薬物乱用 ..... 154

**7 市販後データ ..... 155**

**8 安全性の全般的結論 ..... 156**

**9 参考文献 ..... 158**

**10 付録 ..... 162**

10.1 被験者の内訳 ..... 162

# 表 目 次

表 1 - 本申請を支持する臨床データパッケージ ..... 17
表 2 - 特に注目すべき有害事象及び特定有害事象グループの検索基準 ..... 30
表 3 - Sample Size by Study Number – Safety Population/SAF - (All Enrolled Patients) ..... 38
表 4 - Participant Disposition in Study EFC16823 up to Week 24 ..... 40
表 5 - Participant Disposition in Study EFC16823 up to Week 52 ..... 42
表 6 - Summary of Patient Accountability and Study Disposition in Study R668-AD-1526 – All Randomized Patients ..... 44
表 7 - Summary of Patient Accountability and Study Disposition in Study R668-AD-1652 – All Randomized Patients ..... 46
表 8 - Summary of Patient Disposition in Study R668-AD-1539 Part B – All Randomized Patients ..... 49
表 9 - Extent of Exposure to Investigational Medicinal Product during the Randomized Treatment Period in Study EFC16823 - Safety Population ..... 50
表 10 - Extent of Exposure to Dupilumab during the Dupilumab Exposure Period up to Week 24 in Study EFC16823 - Safety Population ..... 51
表 11 - Extent of Exposure to Dupilumab during the Dupilumab Exposure Period up to Week 52 in Study EFC16823 - Safety Population ..... 51
表 12 - Summary of Study Drug Administration (Cumulative) and Duration of Treatment in Adolescent Patients – SAF ..... 53
表 13 - Summary of Study Drug Administration (Cumulative) and Duration of Treatment in Children aged ≥6 to <12 Years from All Studies - SAF ..... 57
表 14 - Summary of Study Drug Administration (Cumulative) and Duration of Treatment in Children Aged ≥6 Months to <6 Years from all Studies (Pooled) - SAF ..... 61
表 15 - Overview of Adverse Event Profile: Treatment-emergent Adverse Events by Treatment Group during the Randomized Treatment Period in Study EFC16823 - Safety Population ..... 65
表 16 - Overview of Adverse Event Profile: Treatment-emergent Adverse Events by Treatment Group during the Dupilumab Exposure Period up to Week 24 in Study EFC16823 - Safety Population ..... 66
表 17 - Overview of Adverse Event Profile: Treatment-emergent Adverse Events by Treatment Group during the Dupilumab Exposure Period up to Week 52 in Study EFC16823 - Safety Population ..... 67
表 18 - Summary of Treatment-emergent Adverse Events during the 16-Week Treatment Period in Study R668-AD-1526 – SAF ..... 68

表 19 - Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events in Study R668-AD-1434 – Adolescents ≥12 to <18 Years of Age (SAF) ..... 69

表 20 - Summary of Treatment-emergent Adverse Events during the 16-Week Treatment Period in Study R668-AD-1652 – SAF ..... 70

表 21 - Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events in Study R668-AD-1434 – Children ≥6 to <12 Years of Age (SAF) ..... 71

表 22 - Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events during the 16-Week Treatment Period in Study R668-AD-1539 Part B – SAF ..... 71

表 23 - Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events in Study R668-AD-1434 – Younger Children ≥6 Months to <6 Years of Age (SAF) ..... 73

表 24 - Summary of Treatment-emergent Adverse Events Reported by SOC and PT during the 16-Week Treatment Period in Study EFC16823 - Safety Population ..... 74

表 25 - Summary of Treatment-emergent Adverse Events by SOC and PT during the Dupilumab Exposure Period up to Week 24 in Study EFC16823 - Safety Population ..... 76

表 26 - Summary of Treatment-emergent Adverse Events by SOC and PT during the Dupilumab Exposure Period up to Week 52 in Study EFC16823 - Safety Population ..... 78

表 27 - Summary of Treatment-emergent Adverse Events Reported by ≥2% of Patients in any Treatment Group by SOC and PT during the 16-Week Treatment Period in Study R668-AD-1526 – SAF ..... 82

表 28 - Summary of Treatment-emergent Adverse Events Reported by ≥2% of Patients by SOC and PT in Study R668-AD-1434 – Adolescents ≥12 to <18 Years of Age (SAF) ..... 84

表 29 - Summary of Treatment-emergent Adverse Events Reported by ≥2% of Patients in any Treatment Group by SOC and PT during the 16-Week Treatment Period in Study R668-AD-1652 – SAF ..... 85

表 30 - Summary of Treatment-emergent Adverse Events Reported by ≥2% of Patients by SOC and PT in Study R668-AD-1434 – Children ≥6 to <12 Years of Age (SAF) ..... 87

表 31 - Summary of Treatment-emergent Adverse Events Reported by ≥3% of Patients in any Treatment Group by SOC and PT during the 16-Week Treatment Period in Study R668-AD-1539 Part B – SAF ..... 89

表 32 - Summary of Treatment-emergent Adverse Events Reported by ≥2% of Patients by SOC and PT in Study R668-AD-1434 – Younger Children ≥6 Months to <6 Years of Age (SAF) ..... 90

表 33 - Summary of Severe Treatment-emergent Adverse Events by SOC and PT during the 16-Week Treatment Period in Study R668-AD-1526 – SAF ..... 92

表 34 - Summary of severe Treatment-emergent Adverse Events by SOC and PT during the 16-Week Treatment Period in Study R668-AD-1652 – SAF ..... 93

表 35 - Summary of Severe Treatment-emergent Adverse Events by SOC and PT during the 16-Week Treatment Period in Study R668-AD-1539 Part B – SAF ..... 94

表 36 - Summary of Treatment-emergent Treatment-related Adverse Events by SOC and PT during the 16-week Treatment Period in Study EFC16823 - Safety Population ..... 95

表 37 - Summary of Treatment-emergent Treatment-related Adverse Events by SOC and PT during the Dupilumab Exposure Period up to Week 24 in Study EFC16823 - Safety Population ..... 96

表 38 - Summary of Treatment-emergent Treatment-related Adverse Events by SOC and PT during the Dupilumab Exposure Period up to Week 52 in Study EFC16823 - Safety Population ..... 97

表 39 - Summary of Treatment-emergent Treatment-related Adverse Events Reported by ≥2% of Patients in any Treatment Group by SOC and PT during the 16-Week Treatment Period in Study R668-AD-1526 - SAF ..... 98

表 40 - Summary of Treatment-emergent Treatment-related Adverse events Reported by ≥2% of Patients in any Treatment Group by SOC and PT during the 16-Week Treatment Period in Study R668-AD-1652 – SAF ..... 100

表 41 - Summary of treatment-Emergent Treatment-related Adverse Events by SOC and PT during the 16-Week Treatment Period in Study R668-AD-1539 Part B – SAF..... 101

表 42 - Serious Adverse Events and Adverse Events Leading to Permanent Study drug Discontinuation Reported in Study R668-AD-1652 ..... 105

表 43 - Treatment-emergent Serious Adverse Events and Adverse Events Leading to Permanent Study Drug Discontinuation Reported in Study R668-AD-1539 Part B ..... 107

表 44 - Overview of Treatment-emergent Adverse Events, Conjunctivitis (Narrow CMQ) and Injection Site Reactions (HLT) across Studies in Younger Children, Children, Adolescents and Adults with AD ..... 120

表 45 - Listing of Clinical Studies with Links to Participant Narratives..... 123

表 46 - Overview of Adverse Event Profile: Treatment-emergent Adverse Events by Treatment Group and Dose Regimen (Based on Weight Strata) during the Randomized Treatment Period in Study EFC16823 - Safety Population ..... 150

表 47 - Overview of Adverse Event Profile: Treatment-emergent Adverse Events by Treatment Group and Dose Regimen (Based on Weight Strata) during the Dupilumab Exposure Period up to Week 24 in Study EFC16823 - Safety Population ..... 151

表 48 - Overview of Adverse Event Profile: Treatment-emergent Adverse Events by Treatment Group and Dose Regimen (Based on Weight Strata) during the Dupilumab Exposure Period up to Week 52 in Study EFC16823 - Safety Population ..... 152

# 図　目　次

図 1 - Eosinophils ($10^9$/L) - Mean Change from Baseline on-Treatment by Treatment Group during the Randomized Treatment Period in Study EFC16823 - Safety Population ..... 125

# 略号と用語の定義

| | |
|---|---|
| AD: | atopic dermatitis／アトピー性皮膚炎 |
| ADA: | anti-drug antibody／抗薬物（デュピルマブ）抗体 |
| ADR: | adverse drug reaction／デュピルマブと関連性のある有害事象 |
| AE: | adverse event／有害事象 |
| AESI: | adverse event of special interest／特に注目すべき有害事象 |
| ALP: | alkaline phosphatase／アルカリホスファターゼ |
| ALT: | alanine aminotransferase／アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AST: | aspartate aminotransferase／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| BSA: | body surface area／体表面積 |
| CCL17: | chemokine (C-C motif) ligand 17／ケモカイン（C-C モチーフ）リガンド 17 |
| CCL26: | chemokine (C-C motif) ligand 26／ケモカイン（C-C モチーフ）リガンド 26 |
| CDER: | Center for Drug Evaluation and Research／医薬品評価研究センター |
| CI: | confidence interval／信頼区間 |
| CMQ: | custom MedDRA query／新たに構築した MedDRA 検索式 |
| COVID-19: | coronavirus disease 2019／2019 年新型コロナウイルス感染症 |
| CRF: | case report form／症例報告書 |
| CSR: | clinical study report／治験総括報告書 |
| EAIR: | exposure adjusted incidence rate／曝露で調整した発現率（100 人年当たり 1 件以上の AE を発現した被験者の数） |
| ECG: | electrocardiogram／心電図 |
| eCRF: | electronic case report form／電子症例報告書 |
| EU: | European Union／欧州連合 |
| FDA: | Food and Drug Administration／米国食品医薬品局 |
| HLGT: | high level group term／高位グループ語 |
| HLT: | high level term／高位語 |
| IGA: | Investigator’s Global Assessment／医師による全般評価 |
| IgE: | immunoglobulin E／免疫グロブリン E |
| IL: | interleukin／インターロイキン |
| IL-13: | interleukin-13／インターロイキン-13 |
| IL-4: | interleukin-4／インターロイキン-4 |
| IL-5: | interleukin-5／インターロイキン-5 |
| IP: | investigational product／治験薬 |
| JAK: | Janus kinase／ヤヌスキナーゼ |
| LDH: | lactate dehydrogenase／乳酸脱水素酵素 |
| MedDRA: | Medical Dictionary for Regulatory Activities／国際医薬用語集 |
| NA: | not applicable／該当なし |
| OLE: | open-label extension／非盲検延長 |

| | |
|---|---|
| PCSA: | potentially clinically significant abnormality／臨床的に意義のある可能性のある異常 |
| PCSV: | potentially clinically significant value／臨床的に重要な検査異常値 |
| PED-4: | phosphodiesterase-4／ホスホジエステラーゼ-4 |
| PK: | pharmacokinetic／薬物動態 |
| PT: | preferred term／基本語 |
| Q1: | first quartile／第 1 四分位数 |
| q2w: | every 2 weeks／隔週 1 回 |
| Q3: | third quartile／第 3 四分位数 |
| q4w: | every 4 weeks／4 週毎に 1 回 |
| QTc: | corrected QT interval／補正 QT 間隔 |
| QTcB: | QT interval corrected with Bazett's formula／Bazett 補正 QT 間隔 |
| QTcF: | QT interval corrected with Fridericia's formula／Fridericia 補正 QT 間隔 |
| qw: | once weekly／毎週 1 回 |
| SAE: | serious adverse event／重篤な有害事象 |
| SAF: | safety analysis set/safety population／安全性解析対象集団 |
| SAP: | statistical analysis plan／統計解析計画書 |
| SARS-CoV-2: | severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 |
| SD: | standard deviation／標準偏差 |
| SMQ: | standardized MedDRA query／MedDRA 標準検索式 |
| SOC: | system organ class／器官別大分類 |
| TARC: | thymus and activation-regulated chemokine／胸腺及び活性化制御ケモカイン |
| TCI: | topical calcineurin inhibitor／外用カルシニューリン阻害薬 |
| TCS: | topical corticosteroid／外用ステロイド薬 |
| TEAE: | treatment-emergent adverse event／治験薬投与下で発現した有害事象 |
| TESAE: | treatment-emergent serious adverse event／治験薬投与下で発現した重篤な有害事象 |
| Th1: | T-helper 1／1 型ヘルパーT |
| Th2: | T-helper 2／2 型ヘルパーT |
| ULN: | upper limit of normal／基準範囲上限 |
| UVA: | ultraviolet A／紫外線 A |
| UVB: | ultraviolet B／紫外線 B |

# 1　背景及び概観

## 1.1　緒言

AD はアトピー性湿疹としても知られ、全身性の免疫調節障害、表皮バリア機能の変化及び炎症性皮膚病変の再発を特徴とし、患者の年齢、民族及び疾患の慢性化に応じて、紅斑、浮腫、鱗屑、びらん／擦過傷、毛細血管性出血／痂皮及び苔癬化により特徴付けられる慢性的なそう痒性の皮膚疾患である。AD の病態生理は複雑であり、遺伝的、免疫学的及び環境的要因の影響を受け、皮膚バリア機能障害及び免疫調節障害をもたらす(1)(2)。

AD は小児で最も一般的な皮膚障害の一つである(3)。多くの先進国では 20%を超える小児が AD に罹患している(4)。AD の全症例のうち、47.5%が生後 6 か月以内、60.3%が生後 1 年以内、89.2%が 5 歳までに発症したという報告がある(5)。日本で実施された皮膚科医による定期的な健康診断に基づく全国規模の調査では、AD の有症率は、生後 4 か月で 12.8%（351/2,744 人）、1 歳 6 か月で 9.8%（631/6,424 人）、3 歳で 13.2%（906/6,868 人）、小学 1 年生（6～7 歳）で 11.8%（1,479/12,489 人）、小学 6 年生（11～12 歳）で 10.6%（1,185/11,230 人）及び大学生で 8.2%（684/8,317 人）であった(6)(7)。

AD の病態生理は遺伝的及び環境的要因の影響を受け、抗原、皮膚バリア機能障害及び免疫調節障害の間の複雑な相互作用が関与している。免疫調節障害には、Th2 細胞系の顕著な活性化によって誘発される偏った炎症反応が中心的な役割を果たしている(8)。2 型炎症経路の開始及び維持には、IL-4 及び IL-13 の 2 種類のサイトカインが重要である(9)。AD 患者の大多数で認められる IgE 反応の増加及び好酸球増加症は、2 型サイトカインである IL-4 及び IL-13 の発現増加を反映している(10)。2 型サイトカインは、表皮の角質化や抗菌タンパク質の産生などの重要なバリア関連機能を調節している。これらのサイトカインは、ロリクリン、フィラグリン、インボルクリン、抗菌タンパク質であるヒトベータディフェンシン 2 及び 3 などの主要な最終分化タンパク質の産生を阻害する(11)(12)(13)。2 型サイトカインはケラチノサイトにも作用し、Th2 細胞及び好酸球に対する化学誘引物質である CCL17（別名：TARC）及び CCL26（別名：エオタキシン-3）を含むケモカインの産生を誘導し、炎症反応を持続させる。乳幼児の AD では、皮膚の病変部及び非病変部の両方で複数のバリア関連遺伝子の強いダウンレギュレーションが認められる(14)。全ての年齢で共通する AD の特徴は 2 型炎症に偏っていることであり、臨床的な重症度スコアは小児の全ての年齢で 2 型関連マーカーと有意な相関が認められている(14)。

小児の AD を対象とした疾患の細胞学的及び分子学的機序を検討するほとんどの研究では、小児における皮膚生検の困難さを考慮し、末梢血バイオマーカーの評価に限定される。これらの研究では、成人と同様に、小児における疾患活動性が複数の血清バイオマーカー（CCL17/TARC、好酸球、IgE）及び Th2/Th1 マーカーの部分的な配列と相関することが示されている(15)(16)。

一般的に、小児における AD の臨床症状は成人と同様である。AD 病変は、典型的には屈曲部位に認められ、顔面（特に前額部及び眼窩周囲）にもよく見られる。また、手首、手、足首、足、指、足

指にも、しばしば認められる(17)(18)。皮疹は、乾燥、鱗屑を伴う紅斑性丘疹及びプラーク、並びに病変部の慢性化による広範な苔癬化斑の形成を特徴とする。1 歳未満の乳児における AD の臨床症状は生後数か月で発現することが多く、頬にそう痒性丘疹や小水疱性丘疹が認められ、痂疲を伴う滲出性の丘疹を形成する。また、頭皮、頸部、四肢及び体幹も散在的に炎症性病変の影響を受ける場合がある。1～2 歳になると、病変はまだ急性の可能性があるが、特に屈曲部位で苔癬化を伴う慢性病変が多く認められるようになる。さらに、手及び足の皮膚炎、並びに手及び手首の浸出液及び痂皮を伴う貨幣状湿疹が現れる(19)。そう痒は、成人と同様、小児の AD の特徴である。かゆみと掻破のサイクルによって皮膚病変の細胞損傷が増悪し、二次感染を促進して重篤となる場合がある(20)。

AD 患者は、アレルギー性併存疾患及び非アレルギー性疾患（肥満及び自己免疫疾患［特に円形脱毛症及び免疫介在性胃腸疾患］）等の発症リスクを有する(21)。乳幼児において特に興味深いのは、アトピー性疾患の臨床徴候が典型的な順番で進行することを特徴とする「アレルギー・マーチ」の現象である。一般的に、AD 及び食物アレルギーの臨床徴候は喘息及びアレルギー性鼻炎の発現に先行することから、AD は後に続くアレルギー性疾患の「出発点」であることが示唆されている(22)。乳幼児の AD 患者の生涯における喘息発症リスクは、軽症 AD では約 30%であったのに対し、重症 AD では約 60%であった(23)。

小児 AD 患者に対して現在利用可能な治療法には重大な副作用がある。また、様々な全身性免疫抑制薬が適応外で使用されているが、その使用の裏付けとなるエビデンスは限定的である。

成人患者と同様に、外用療法は小児患者における疾患管理の中心的な治療法であり、様々な強度の TCS が外用療法の基本である。しかし、局所的な副作用（皮膚萎縮及び毛細血管拡張症など）のリスクや全身性の副作用（視床下部－下垂体－副腎系の抑制及びクッシング症候群など）のリスクにより、長期使用及び BSA に対する広範な部位への塗布は制限される(24)。小児では体重に対する総 BSA の割合が高いため、外用薬に対する全身性の副作用が発現しやすい。TCS を投与された小児において、線形成長の遅延及び体重増加の遅延が報告されている。FDA CDER が実施した 0 歳から 18 歳未満の小児患者に頻繁に使用された 24 種類の TCS に関する市販後安全性調査では、多くの全身性の有害事象（クッシング症候群、成長遅延、高血糖、男性型多毛症、緑内障、副腎機能不全など）が報告された(25)。さらに、TCS の継続的使用は、タキフィラキシー（治療反応の低下及びより強度の高いステロイド薬の高用量投与の必要性）の発現と関連している可能性がある。

タクロリムスなどの TCI は小児でも使用可能であるが、主に第二選択薬として TCS の代替治療又は TCS との併用に用いられる。TCI の使用は、通常、TCS の塗布により皮膚萎縮が起こりやすい部位（顔面、性器、屈曲部位など）に限定される。米国、EU 及び日本では、タクロリムス 0.03%は 2 歳以上の小児への使用が承認されているが、より効果的な強度の高い製剤（0.1%）の 15 歳以下の小児への使用は承認されていない。また、皮膚悪性腫瘍及びリンパ腫のリスク上昇の懸念から、日本を含む一部の規制当局により添付文書において長期安全性に関する注意喚起が指示された。日本では、2 歳以上の AD 患者の治療薬として、外用 PDE-4 阻害薬のジファミラスト及び外用 JAK 阻害薬のデルゴシチニブが承認されている。

外用療法に抵抗性を示す重症の小児 AD 患者に対しては、実臨床では全身性ステロイド薬、光線療法（UVA 及び UVB）及び全身性免疫抑制薬（シクロスポリンなど）が治療に用いられている。欧州で実施された調査では、専門医の約 70%が小児の重症 AD 患者に対して適応外の全身療法を処方していることが報告された(26)。全身性ステロイド薬を除き、これらの薬剤はいずれも小児の AD 治療薬として承認されていない。全身性ステロイド薬の使用は、適切に計画された臨床試験からの安全性及び有効性データの不足、短期及び長期使用に関連した副作用、並びに投与中止後の疾患再発リスクから、AD 患者に対して極力避けるように推奨されている(27)(28)。シクロスポリン（日本では小児患者への使用は未承認）などの全身性免疫抑制薬は、有効性、至適用量及びモニタリングに関するデータが限定的で、様々な血液毒性及び臓器毒性を含む重大な副作用発現の可能性や薬物相互作用を有することから小児への薬剤使用のエビデンスは極めて少ないにもかかわらず、乳幼児に適応外で使用されている(29)(30)(31)(32)。これらの薬剤は、非選択的で幅広く作用する免疫抑制薬であるため、患者が感染症に罹患しやすくなる可能性がある。さらに、これらの薬剤は悪性腫瘍のリスクを高める可能性がある(33)。このように、長期累積毒性リスクの懸念があるため、これらの薬剤の使用期間は制限されている(34)。全身療法の潜在的な副作用として、発育障害、糖尿病、高血圧、骨粗鬆症（ステロイド薬）、腎毒性及び高血圧（シクロスポリン）があり、頻回な臨床検査によるモニタリングが必要である。当初、全身療法により病勢コントロールが可能であった患者が、投与中止後に高い割合で再発している(35)(36)。日本では、既存治療で効果不十分な 12 歳以上の AD 患者に対し、JAK 阻害薬であるウパダシチニブ及びアブロシチニブによる全身療法が承認されている。潜在的な安全性リスクを考慮して、経口 JAK 阻害薬の使用に際してはアトピー性皮膚炎診療ガイドラインに従って定期的な安全性モニタリングを行う必要がある(37)(38)。

以上から、生後 6 か月以上 18 歳未満（特に 12 歳未満）の既存治療で効果不十分な中等症から重症の小児 AD 患者において、安全かつ有効な治療薬に対するメディカルニーズがある。

デュピルマブ（遺伝子組換え）（以下、デュピルマブ）は標的免疫調節薬であり、IL-4 及び IL-13 受容体の複合体が共有している構成分子を阻害することにより、IL-4 及び IL-13 のシグナル伝達を選択的かつ同時に阻害する。この作用機序は、既存の非選択的全身性免疫抑制薬でよくみられる副作用を伴うことなく、臨床的ベネフィットを達成するために重要な疾患因子を阻害することを目的としている。デュピルマブの投与では、非選択的全身性免疫抑制薬でよくみられる毒性及び副作用を伴うことなく、良好な安全性プロファイルとともに重要かつ臨床的に意義のあるベネフィットが示された。デュピルマブは、生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児（米国のみ）、6 歳以上 12 歳未満の児童、12 歳以上18歳未満の思春期及び成人のAD患者に対する治療薬として初めて承認された生物学的製剤であり、世界の複数の地域で承認されている。2022 年 6 月現在、デュピルマブは、6 歳以上の中等症から重症の喘息患者及び成人の鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者に対する追加維持療法としても世界の複数の地域で承認されており、さらに米国では思春期及び成人の好酸球性食道炎患者に対する治療薬としても承認されている。

## 1.2　類薬の安全性情報

デュピルマブを除き、現在のところ AD に対する治療薬として承認された IL-4 と IL-13 の両方を阻害する薬剤はない。

## 1.3　非臨床データに関連して安全性上問題となる可能性のある事項

非臨床安全性情報は、AD（成人）に対する初回承認申請資料（以下、成人 AD 承認申請資料）の Module 2.4 に示した。当初のがん原性リスク評価の結論が変更される可能性のある追加情報が存在するかを確認するため、定期的な文献レビューを実施した。2021 年 7 月 31 日（最後のがん原性リスクの定期的な文献レビューのカットオフ日）時点で、当初の結論の変更が必要となる新たなデータは公表されていなかった。非臨床安全性の結論に変更はない。

# 2 医薬品への曝露

## 2.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

日本の小児 AD 患者に対する臨床開発プログラムは、既存治療で効果不十分な中等症から重症の AD を有する生後 6 か月以上 18 歳未満の小児集団におけるデュピルマブの有効性及び安全性を評価するために計画された。中等症から重症の AD 病変を有し、そう痒などの重度の AD 症状を発現し、外用薬で効果不十分な小児患者を本プログラムに含まれる臨床試験の被験者としており、すなわち、本集団は全身性の AD 療法の対象となっていた又は対象となる小児被験者の集団であった。

本 Module に記載した小児 AD 患者集団の安全性解析の結果は、主に国内第 3 相試験である EFC16823 試験（年齢：生後 6 か月以上 18 歳未満）（2.1.1.1 項）に基づいており、次の各年齢層の海外の臨床開発プログラムのデータにより支持される。

- 思春期プログラム（年齢：12 歳以上 18 歳未満）：R668-AD-1526 試験、R668-AD-1412 試験、及び OLE 試験である R668-AD-1434 試験（2.1.1.2 項）
- 児童プログラム（年齢：6 歳以上 12 歳未満）：R668-AD-1652 試験、R668-AD-1412 試験、及び OLE 試験である R668-AD-1434 試験（2.1.1.3 項）
- 乳幼児プログラム（年齢：生後 6 か月以上 6 歳未満）：R668-AD-1539 試験 Part B、R668-AD-1539 試験 Part A、及び OLE 試験である R668-AD-1434 試験（2.1.1.4 項）。

これらの試験のデザインは、Module 2.7.3 [1.2.2 項]及び[2 項]に示した。

### 2.1.1 安全性評価に使用した試験

日本人の小児 AD 臨床開発プログラムでは、日本人の小児 AD 患者における有効性及び安全性を主として日本人被験者を対象とした第 3 相試験（EFC16823 試験）で評価した。さらに、小児患者におけるデュピルマブの有効性及び安全性を支持するため、海外第 3 相試験のデータも使用した。なお、海外の小児 AD 臨床開発プログラムは、3 つの年齢層別（12 歳以上 18 歳未満の思春期患者集団、6 歳以上 12 歳未満の児童患者集団、生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児患者集団）で段階的に実施された。

本承認申請を支持する臨床データパッケージを表 1 に示す。

表 1 - 本申請を支持する臨床データパッケージ

| 地域 | 開発の相 | 試験番号 | 試験デザイン／投与期間 | 対象集団 | 被験者数（計画／組入れ） | 用法・用量 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 日本 | 3 | EFC16823 | ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、TCS 併用試験／16 週間＋OLE 期間（承認申請時：合計最長 24 週間、追加提出時 : 合計最長 52 週間） | 中等症から重症<br>生後 6 か月以上 18 歳未満 | 約 60 名／62 名 | デュピルマブ群<br>体重 60 kg 以上 : 初回用量 600 mg 投与後、300 mg q2w<br>体重 30 kg 以上 60 kg 未満：初回用量 400 mg 投与後、200 mg q2w<br>体重 15 kg 以上 30 kg 未満 : 300 mg q4w<br>体重 5 kg 以上 15 kg 未満 : 200 mg q4w<br>プラセボ群 |
| 海外 | 2a | R668-AD-1412 | 多施設共同、非盲検、用量漸増、逐次コホート試験（TCS 併用又は非併用）／単回投与及び 4 週間の反復投与 | 6 歳以上 12 歳未満 : 重症<br>12 歳以上 18 歳未満 : 中等症から重症 | 約 80 名／78 名 | Part A : コホート 1 では 2 mg/kg、コホート 2 では 4 mg/kg を Day 1 に単回投与。<br>Part B : コホート 1 では 2 mg/kg qw、コホート 2 では 4 mg/kg qw を 4 週間の反復投与期間にわたって投与。 |
| 海外 | 3 | R668-AD-1526 | ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、単独療法試験／16 週間 | 中等症から重症<br>12 歳以上 18 歳未満 | 約 240 名／251 名 | デュピルマブ q2w 群 : 初回用量 400 mg 投与後、200 mg q2w（体重 30 kg 以上 60 kg 未満）、又は初回用量 600 mg 投与後、300 mg q2w（体重 60 kg 以上）<br>デュピルマブ q4w 群 : 初回用量 600 mg 投与後、300 mg q4w（体重による調整なし）<br>プラセボ群 |
| 海外 | 3 | R668-AD-1652 | ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、TCS 併用試験／16 週間 | 重症<br>6 歳以上 12 歳未満 | 約 330 名／367 名 | デュピルマブ q2w 群 : 初回用量 200 mg 投与後、100 mg q2w（体重 15 kg 以上 30 kg 未満）、又は初回用量 400 mg 投与後、200 mg q2w（体重 30 kg 以上）<br>デュピルマブ q4w 群 : 初回用量 600 mg 投与後、300 mg q4w（体重による調整なし）<br>プラセボ群 |
| 海外 | 2/3 | R668-AD-1539 Part A | 非盲検、単回用量漸増、逐次コホート試験（TCS 併用又は非併用）／単回投与 | 重症<br>生後 6 か月以上 6 歳未満 | 約 40 名／40 名 | コホート 1A 及び 2A : 3 mg/kg<br>コホート 1B 及び 2B : 6 mg/kg<br>単回投与 |

| 地域 | 開発の相 | 試験番号 | 試験デザイン／投与期間 | 対象集団 | 被験者数（計画／組入れ） | 用法・用量 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | R668-AD-1539 Part B | ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、TCS 併用試験／16 週間 | 中等症から重症<br>生後 6 か月以上 6 歳未満 | 約 160 名／162 名 | デュピルマブ群：<br>体重 5 kg 以上 15 kg 未満：200 mg q4w<br>体重 15 kg 以上 30 kg 未満：300 mg q4w<br>プラセボ群 |
| 海外 | 3 | R668-AD-1434[a] | OLE 試験（TCS 併用又は非併用）／本承認申請時：最長 2 年 | 中等症から重症<br>生後 6 か月以上 18 歳未満 | NA／275 名（12 歳以上 18 歳未満）<br>＋368 名（6 歳以上 12 歳未満）<br>＋180 名（生後 6 か月以上 6 歳未満）[b] | 6 歳以上 18 歳未満：<br>治験実施計画書初版に従い、被験者は 2 mg/kg qw 又は 4 mg/kg qw の投与を受けた。<br>治験実施計画書改訂第 1 版発効以降は、被験者は 300 mg q4w の投与を受けた。Week 16 で効果不十分であった場合は、増量規定（体重 60 kg 未満：200 mg q2w、体重 60 kg 以上：300 mg q2w）に基づき増量した。<br>生後 6 か月以上 6 歳未満：<br>治験実施計画書改訂第 3 版に従い、被験者はデュピルマブ 3 mg/kg qw 又は 6 mg/kg qw の皮下投与を受けた。<br>治験実施計画書改訂第 4 版発効以降は、被験者は 200 mg q4w（体重 5 kg 以上 15 kg 未満）、300 mg q4w（体重 15 kg 以上 30 kg 未満）、又は 200 mg q2w（体重 30 kg 以上 60 kg 未満）の皮下投与を受けた。 |

*a* 本臨床データパッケージには、R668-AD-1434 試験の各年齢層（生後 6 か月以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳未満）別の CSR 3 報が含まれる。

*b* R668-AD-1526 試験、R668-AD-1652 試験、R668-AD1539 試験、R668-AD-1412 試験及び R668-AD-1607 試験（第 1b 相試験）から移行した被験者を含む。

CSR：治験総括報告書、NA：該当なし、OLE：非盲検延長、q2w：毎週 1 回、q2w：隔週 1 回、q4w：4 週毎に 1 回、qw：毎週 1 回、TCS：外用ステロイド薬

### 2.1.1.1 日本人小児を対象とした国内試験（生後 6 か月以上 18 歳未満）

**第 3 相試験（EFC16823 試験）**

本治験は、既存治療で効果不十分な中等症から重症の AD を有する生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人患者を対象に、TCS 併用下でデュピルマブを投与したときの有効性、安全性及び PK を評価する 16 週間のランダム化投与期間及び Week 16 以降の OLE 期間（承認申請時：合計最長 24 週間、追加提出時：合計最長 52 週間）から成る国内第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。

**16 週間のランダム化投与期間**：被験者を 3 つの年齢層（生後 6 か月以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、12 歳以上）で層別した上でランダム化した。6 歳以上 12 歳未満の年齢層では、ベースラインの疾患重症度（IGA スコア 3 又は 4）で更に層別した上でランダム化した。

被験者を以下のいずれかの投与群（デュピルマブ群又はプラセボ群）にランダム化した。

- デュピルマブ群：以下の体重に基づく固定用量とした。
  - ベースラインの体重が 5 kg 以上 15 kg 未満の被験者：200 mg q4w 投与
  - ベースラインの体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者：300 mg q4w 投与
  - ベースラインの体重が 30 kg 以上 60 kg 未満の被験者：初回用量として 400 mg を投与し、その後は 200 mg q2w 投与
  - ベースラインの体重が 60 kg 以上の被験者：初回用量として 600 mg を投与し、その後は 300 mg q2w 投与
- プラセボ群：ベースラインの体重区分に基づく対応するプラセボ

**OLE 期間**：ランダム化投与期間のデュピルマブ群にランダム化された被験者には、OLE 期間もデュピルマブ投与を継続した。ランダム化投与期間のプラセボ群にランダム化された被験者には、OLE 期間は体重に基づく固定用量（体重 30 kg 以上の被験者は初回用量の投与を含む）のデュピルマブを投与した。

本治験のランダム化投与期間の盲検性を維持するため、体重 30 kg 以上の被験者は、OLE 期間への移行時に 2 回の注射を受けた。ランダム化投与期間中にデュピルマブが投与された被験者には、デュピルマブを含む製剤及びプラセボを含む製剤を各 1 回注射し、ランダム化投与期間中にプラセボが投与された被験者には、デュピルマブを含む製剤を 2 回注射した。

ランダム化投与期間中は用法・用量を変更しなかった。OLE 期間移行時及び Week 32 以降において被験者の体重が前回来院時点で特定の体重（15 kg、30 kg 又は 60 kg）を超えていた場合は、用法・用量を調整した。被験者の高体重区分から低体重区分への移行（体重減少）に伴う用法・用量の変更に際しては、連続する 2 回の来院でいずれも低体重区分となった場合に限り用法・用量を調整することとした。用法・用量の詳細は、Module 2.7.3 の[1.2.2.1.3 項]を参照のこと。

本申請を支持する EFC16823 試験の first-step analysis CSR は、全ての被験者がランダム化投与期間及び Week 24 の来院（OLE 期間の 8 週時の来院）を完了したデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に基づいて作成された。本 CSR の解析は、主要安全性及び有効性の評価を目的とした最終解析とみなす。52 週間の長期有効性及び安全性のデータを示す EFC16823 試験の second-step analysis CSR は、全ての被験者が Week 52 の来院（OLE 期間の 36 週時の来院）を完了したデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に基づいて作成された。

### 2.1.1.2 思春期を対象とした海外試験（12 歳以上 18 歳未満）

**第 3 相試験（R668-AD-1526 試験）**

本治験は、12 歳以上 18 歳未満の中等症から重症の小児 AD 患者を対象に、デュピルマブを単独療法で 16 週間投与したときの有効性及び安全性を検討する国際共同、第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。治験対象集団は、12 歳以上 18 歳未満の中等症から重症の AD 患者で、外用薬で効果不十分、又は外用薬の使用が医学的に推奨されない（不耐性、その他の重要な副作用又は安全性のリスク）患者とした。被験者を以下の投与群のいずれかにランダム化した。

- デュピルマブ q2w 群：200 mg q2w 投与（体重 60 kg 未満の被験者）又は 300 mg q2w 投与（体重 60 kg 以上の被験者）
- デュピルマブ q4w 群：300 mg q4w 投与（体重による調整なし）
- プラセボ q2w 群

本申請を支持する主要解析の CSR は、データカットオフ日（2018 年 4 月 5 日）のデータを用いて作成された。この時点は、治験薬投与期間中の最後の被験者の最終来院日と定義された。本 CSR の解析は、主要安全性及び有効性の評価を目的とした最終解析とみなす。

**第 2a 相試験（R668-AD-1412 試験）**

本治験は、中等症から重症の AD 患者（ベースライン時に 12 歳以上 18 歳未満の思春期）又は重症 AD 患者（ベースライン時に 6 歳以上 12 歳未満の児童）を対象に、デュピルマブを単回及び反復皮下投与したときの安全性、忍容性、PK、免疫原性及び有効性を検討する海外第 2a 相、多施設共同、非盲検、用量漸増、逐次コホート試験であった。思春期に対する適応の承認申請を支持する目的で、12 歳以上 18 歳未満の被験者のみを解析対象とした。本治験の Part A では、被験者にデュピルマブ（2 mg/kg 又は 4 mg/kg）を単回投与し、8 週間にわたり準頻回 PK 用検体採取を行った。その後、被験者は本治験の Part B で 4 週間の反復投与期間（Part A の単回投与と同じ用量の 2 mg/kg 又は 4 mg/kg を qw で 4 週間投与）を継続し、8 週間の後観察期間に少数時点 PK 用検体採取を行った。合計 40 名の思春期の被験者が本治験に組み入れられ、2 つの投与コホートにランダム化された（2 mg/kg コホート：20 名、4 mg/kg コホート：20 名）。

**非盲検延長試験（R668-AD-1434 試験）**

本治験は、デュピルマブの先行試験を完了した生後 6 か月以上 18 歳未満の小児 AD 患者を対象に、デュピルマブの長期安全性、有効性、PK 及び免疫原性を検討する海外第 3 相、多施設共同、OLE 試験であった。12 歳以上 18 歳未満の思春期に対する適応の承認申請を支持する目的で、思春期を対象とした先行試験（R668-AD-1412 試験、R668-AD-1526 試験及び R668-AD-1607 試験）から移行した 12 歳以上 18 歳未満の被験者データのみを本治験の first-step analysis CSR の解析対象とした。

治験実施計画書初版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）では、6 歳以上 18 歳未満の被験者に対する用法・用量は 2 mg/kg qw 又は 4 mg/kg qw であり、これは先行試験である R668-AD-1412 試験の用法・用量を反映

していた。治験実施計画書改訂第 1 版（20■年■月■日作成）で、6 歳以上 18 歳未満の被験者に対する用法・用量は、体重に応じた用量（2 mg/kg 又は 4 mg/kg）から体重に基づく固定用量の 300 mg の q4w 投与に変更された。この用法・用量は、先行試験である R668-AD-1526 試験の用法・用量の一つと一致していた。治験実施計画書改訂第 1 版の発効後、Week 16 で効果不十分であった被験者は、デュピルマブの用法・用量を 200 mg q2w（体重 60 kg 未満の場合）又は 300 mg q2w（体重 60 kg 以上の場合）に増量することが可能となった。12 歳以上 18 歳未満の思春期被験者のデータ解析を裏付けるため、データカットオフ日（2018 年 4 月 21 日）時点のデータを用いて first-step analysis CSR を作成した。本 first-step analysis CSR には、思春期被験者 275 名のデータを含めた。この 275 名の内訳は、R668-AD-1412 試験の思春期コホートの被験者 33/40 名、R668-AD-1412 試験の児童コホートの被験者のうち本 OLE 試験に移行した時点で 12 歳に達した被験者 3 名、R668-AD-1526 試験の被験者 201/250 名、R668-AD-1607 試験 Part A の思春期被験者 11/18 名、及び R668-AD-1607 試験 Part B の思春期被験者 27/32 名であった。275 名のうち 69 名が先行試験でプラセボの投与を受けていた。データカットオフ日時点で、152 名は本治験の 16 週以上の投与を完了し、このうち 34 名（全ての被験者が先行試験の R668-AD-1412 試験から移行）は本治験の 52 週間以上の投与を完了していた。本治験の一部の被験者は first-step analysis CSR のデータカットオフ日時点で治験薬の投与を継続していたため、CSR の最終版は試験完了後に作成される予定である。

### 2.1.1.3 児童を対象とした海外試験（6 歳以上 12 歳未満）

**第 3 相試験（R668-AD-1652 試験）**

本治験は、6 歳以上 12 歳未満の重症の小児 AD 患者を対象に、TCS 併用下でデュピルマブを 16 週間投与したときの有効性及び安全性を検討する海外第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。治験対象集団は、6 歳以上 12 歳未満の重症 AD 患者で、外用薬で効果不十分な患者とした。被験者をベースラインの体重（30 kg 未満、30 kg 以上）及び地域（北米、欧州）で層別した上で、以下のいずれかの投与群にランダム化した。

- デュピルマブ q2w＋TCS 群：ベースラインの体重が 30 kg 未満の被験者には、TCS 併用下でデュピルマブを初回用量として 200 mg 投与後、100 mg q2w 投与。ベースラインの体重が 30 kg 以上の被験者には、TCS 併用下でデュピルマブを初回投与として 400 mg 投与後、200 mg q2w 投与。
- デュピルマブ q4w＋TCS 群：TCS 併用下でデュピルマブを初回用量として 600 mg 投与後、300 mg q4w 投与（体重による調整なし）。
- プラセボ＋TCS 群：TCS 併用下でデュピルマブに対応するプラセボを q2w 又は q4w 投与。

6 歳以上 12 歳未満の患者に対するデュピルマブの使用を裏付けるための主要解析の CSR は、データカットオフ日（2019 年 6 月 28 日）時点のデータを用いて作成された。この時点は、治験薬投与期間中の最後の被験者の最終来院日と定義された。本 CSR の解析は、主要安全性及び有効性の評価を目的とした最終解析とみなす。

**第 2a 相試験（R668-AD-1412 試験）**

本治験は、中等症から重症の AD 患者（ベースライン時に 12 歳以上 18 歳未満の思春期）又は重症 AD 患者（ベースライン時に 6 歳以上 12 歳未満の児童）を対象に、デュピルマブを単回及び反復皮下投与したときの安全性、忍容性、PK、免疫原性及び有効性を検討する海外第 2a 相、多施設共同、非盲検、用量漸増、逐次コホート試験であった。児童に対する適応の承認申請を支持する目的で、6 歳以上 12 歳未満の被験者のみを解析対象とした。

本治験の Part A では、被験者にデュピルマブ（2 mg/kg 又は 4 mg/kg）を単回投与し、8 週間にわたり準頻回 PK 用検体採取を行った。その後、被験者は本治験の Part B で 4 週間の反復投与期間（Part A の単回投与と同じ用量の 2 mg/kg 又は 4 mg/kg を qw で 4 週間投与）を継続し、8 週間の後観察期間に少数時点 PK 用検体採取を行った。合計 38 名の児童の被験者が本治験に組み入れられ、そのうち 37 名が 2 つの投与コホートでデュピルマブの投与を受けた（2 mg/kg コホート：18 名、4 mg/kg コホート：19 名）。

**非盲検延長試験（R668-AD-1434 試験）**

本治験は、デュピルマブの先行試験を完了した生後 6 か月以上 18 歳未満の小児 AD 患者を対象に、デュピルマブの長期安全性、有効性、PK 及び免疫原性を検討する海外第 3 相、多施設共同、OLE 試験であった。6 歳以上 12 歳未満の児童に対する適応の承認申請を支持する目的で、児童を対象とした先行試験（R668-AD-1412 試験及び R668-AD-1652 試験）から移行した 6 歳以上 12 歳未満の児童の被験者データのみを本治験の second-step analysis CSR の解析対象とした。

治験実施計画書初版（20■年■月■日作成）では、6 歳以上 18 歳未満の被験者に対する用法・用量は 2 mg/kg qw 又は 4 mg/kg qw であり、これは先行試験である R668-AD-1412 試験の用法・用量を反映していた。治験実施計画書改訂第 1 版（20■年■月■日作成）で、6 歳以上 18 歳未満の被験者に対する用法・用量は、体重に応じた用量（2 mg/kg 又は 4 mg/kg）から体重に基づく固定用量の 300 mg の q4w 投与に変更された。この用法・用量は、先行試験である R668-AD-1652 試験の用法・用量の一つと一致していた。治験実施計画書改訂第 1 版の発効後、Week 16 で効果不十分であった被験者は、デュピルマブの用法・用量を 200 mg q2w（体重 60 kg 未満の場合）又は 300 mg q2w（体重 60 kg 以上の場合）に増量することが可能となった。6 歳以上 12 歳未満の児童被験者のデータ解析を裏付けるため、データカットオフ日（2019 年 7 月 22 日）時点のデータを用いて second-step analysis CSR を作成した。本 second-step analysis CSR には、OLE 試験のスクリーニング時に 6 歳以上 12 歳未満であった児童被験者 368 名のデータを含めた。この 368 名の内訳は、R668-AD-1412 試験を完了した被験者 33 名、及び R668-AD-1652 試験を完了した被験者 335 名であった。368 名のうち 112 名が先行試験でプラセボの投与を受けていた。データカットオフ日時点で、284 名は本治験の 16 週以上の投与を完了し、このうち 38 名（ほとんどの被験者が先行試験の R668-AD-1412 試験から移行）は本治験の 52 週間以上の投与を完了していた。本治験の一部の被験者は second-step analysis CSR のデータカットオフ日時点で治験薬の投与を継続していたため、CSR の最終版は試験完了後に作成される予定である。

### 2.1.1.4 乳幼児を対象とした海外試験（生後 6 か月以上 6 歳未満）

**第 2/3 相試験（R668-AD-1539 試験）**

本治験は、生後 6 か月以上 6 歳未満の中等症から重症の小児 AD 患者を対象に、デュピルマブの安全性、PK 及び有効性を評価する 2 パート（Part A 及び Part B）で構成された海外第 2/3 相試験であった。Part A 及び Part B の被験者は同一ではなく、本治験の両方のパートに参加していないため、本 Module では Part A と Part B を別の試験として記載している。

Part A は、生後 6 か月以上 6 歳未満の重症 AD 患者を対象とした第 2 相、非盲検、単回漸増、逐次コホート試験であった。Part A の主要目的は、この患者集団における安全性及び PK データを収集し、Part B の用量を選択することであった。治験対象集団は、生後 6 か月以上 6 歳未満の重症 AD 患者で、外用薬で効果不十分な患者とした。Part A では、2 つの連続する年齢コホートとして、年齢コホート 1（2 歳以上 6 歳未満）及び年齢コホート 2（生後 6 か月以上 2 歳未満）を設定し、各年齢コホート内の 2 つの用量サブコホート（サブコホート A：3 mg/kg、サブコホート B：6 mg/kg）のそれぞれに、約 10 名の被験者を組み入れることとした。組入れ及び治験薬の投与は、コホート 1A（2 歳以上 6 歳未満、3 mg/kg、10 名）から開始した。コホート 1A のデータの安全性評価後、コホート 1B（2 歳以上 6 歳未満、6 mg/kg、10 名）及びコホート 2A（生後 6 か月以上 2 歳未満、3 mg/kg、10 名）の組入れを開始した。コホート 2A のデータの安全性評価後、コホート 2B（生後 6 か月以上 2 歳未満、6 mg/kg、10 名）の組入れを開始した。単回投与の PK プロファイルを特徴付けるため、単回投与後 4 週間の期間に PK 用検体を採取した。被験者は、Week 4 で OLE 試験である R668-AD-1434 試験への参加機会が与えられた。R668-AD-1539 試験 Part A に組み入れられた 40 名のうち、全被験者が Part A で治験薬を投与され、38 名が OLE 試験に移行した。

Part B は、生後 6 か月以上 6 歳未満の中等症から重症の AD 患者を対象とした第 3 相、ランダム化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照試験であった。Part B の主要目的は、生後 6 か月以上 6 歳未満の中等症から重症の AD 患者を対象に、TCS 併用下でデュピルマブを 16 週間投与したときの有効性を検証することであった。治験対象集団は、生後 6 か月以上 6 歳未満の中等症から重症の AD 患者で、外用薬で効果不十分な患者とした。被験者をベースラインの体重（5 kg 以上 15 kg 未満、15 kg 以上 30 kg 未満）、ベースラインの疾患重症度（IGA スコアが 3 又は 4）、及び地域（北米、欧州）で層別した上で、以下の 2 つの投与群のいずれかにランダム化した。

- デュピルマブ 200/300 mg q4w＋TCS 群：ベースラインの体重が 5 kg 以上 15 kg 未満の被験者には TCS 併用下でデュピルマブ 200 mg q4w 投与、ベースラインの体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者には TCS 併用下でデュピルマブ 300 mg q4w 投与
- プラセボ＋TCS 群：ベースラインの体重区分に基づき、TCS 併用下でデュピルマブに対応するプラセボを q4w 投与

**非盲検延長試験（R668-AD-1434 試験）**

本治験は、デュピルマブの先行試験を完了した生後 6 か月以上 18 歳未満の小児 AD 患者を対象に、デュピルマブの長期安全性、有効性、PK 及び免疫原性を検討する海外第 3 相、多施設共同、OLE 試

験であった。生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児に対する適応の承認申請を支持する目的で、乳幼児を対象とした先行試験（R668-AD-1539 試験 Part A 及び Part B）から移行した生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者データのみを本治験の third-step analysis CSR の解析対象とした。

R668-AD-1539 試験 Part A から移行した被験者は、治験実施計画書改訂第 3 版に従った体重に応じた用量（3 mg/kg qw 又は 6 mg/kg qw）、又は OLE 試験期間中に 6 歳となった被験者には体重に基づく固定用量（300 mg q4w）が投与された。体重に応じた用量（3 mg/kg qw 又は 6 mg/kg qw）は、先行試験（R668-AD-1539 試験 Part A）の単回投与の用量を反映していた。治験実施計画書改訂第 4 版では、これらの被験者は年齢を問わず体重に基づく固定用量（5 kg 以上 15 kg 未満の被験者 : 200 mg q4w、15 kg 以上 30 kg 未満の被験者：300 mg q4w、30 kg 以上 60 kg 未満の被験者：200 mg q2w）に切り替えられた。R668-AD-1539 試験 Part B から移行した被験者は、本治験への移行が開始されたときに治験実施計画書改訂第 4 版が発効されていたため、本治験に組み入れられた時点から、年齢を問わず体重に基づく固定用量が投与された。

生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児被験者のデータ解析を裏付けるため、データカットオフ日（2021 年 7 月 31 日）時点のデータを用いて third-step analysis CSR を作成した。本 third-step analysis CSR には、R668-AD-1539 試験 Part A 及び Part B から移行した乳幼児被験者 180 名（R668-AD-1539 試験 Part A を完了した被験者：36 名、R668-AD-1539 試験 Part B を完了した被験者：144 名）のデータが含まれ、これらの被験者は OLE 試験のスクリーニング時に生後 6 か月以上 6 歳未満であった。この 180 名のうち 70 名が先行試験（R668-AD-1539 試験 Part B）でプラセボの投与を受けていた。データカットオフ日時点で、131 名は本治験の 16 週以上の投与を完了し、このうち 27 名は 52 週間以上の投与を完了していた。この 27 名のうち、22 名は体重に応じた用量の qw 投与を 52 週間以上受けていた。本治験の一部の被験者は third-step analysis CSR のデータカットオフ日時点で治験薬の投与を継続していたため、CSR の最終版は試験完了後に作成される予定である。

#### 2.1.1.5 安全性データの構成

本 Module のデータは、以下の分類で記載した。

- 日本人小児を対象とした国内試験（生後 6 か月以上 18 歳未満）
  - EFC16823 試験
- 思春期を対象とした海外試験（12 歳以上 18 歳未満）
  - R668-AD-1412 試験
  - R668-AD-1526 試験
  - R668-AD-1434 試験（first-step analysis：2018 年 4 月 21 日データカットオフ）
- 児童を対象とした海外試験（6 歳以上 12 歳未満）
  - R668-AD-1412 試験

- R668-AD-1652 試験
- R668-AD-1434 試験（second-step analysis：2019 年 7 月 22 日データカットオフ）

- 乳幼児を対象とした海外試験（生後 6 か月以上 6 歳未満）
  - R668-AD-1539 試験 Part A
  - R668-AD-1539 試験 Part B
  - R668-AD-1434 試験（third-step analysis：2021 年 7 月 31 日データカットオフ）

### 2.1.2 市販後データ

市販後データの評価方法及び結果については 7 項を参照のこと。

### 2.1.3 評価方法

本項では、国内第 3 相試験（EFC16823 試験）、海外第 3 相試験（R668-AD-1526 試験、R668-AD-1652 試験及び R668-AD-1539 試験 Part B）、海外 OLE 試験（R668-AD-1434 試験）、並びに参考データとして海外第 1 相試験及び海外第 2 相試験（R668-AD-1412 試験及び R668-AD-1539 試験 Part A）の解析方法について記述する。これらの試験のデザインが大きく違うことを考慮して（表 1）、様々な年齢層の中等症から重症の AD 患者の異なる試験のデータを用いた併合解析は実施していない。安全性のデータ解析のための統計手法、定義及びデータの取扱い方法の詳細は個々の CSR に示している。

#### 2.1.3.1 安全性評価項目及びその定義

本 Module に含めた試験では、TEAE、治験薬投与下で発現した SAE、治験薬投与中止又は死亡に至った AE、及び AESI に関するデータを収集することにより、安全性を個々の試験で評価した。TEAE は、治験薬投与期間及び後観察期間中に発現した又は現行の試験のベースラインと比較して重症度が悪化した AE と定義した。治験薬投与下で発現した臨床検査値異常（血液学的検査及び血液生化学検査）、バイタルサイン、身体所見及び ECG も特に明記しない限り評価した。

個々の試験で実施した安全性評価及び解析方法の詳細は、各治験の CSR に記載した。臨床検査値及びバイタルサインに関して、EFC16823 試験における治験薬投与下で発現した PCSA、又は海外試験における治験薬投与下で発現した PCSV の基準は、各治験の SAP で事前に定義されたものを提示している。これらの PCSA 又は治験薬投与下で発現した PCSV は、各安全性検査項目の臨床的に重要となる可能性のある基準範囲からの逸脱を特定するために使用した。

## 2.1.3.2 データ解析の考察

### *2.1.3.2.1* 安全性評価及び解析の概観

#### 2.1.3.2.1.1 日本人小児を対象とした国内試験（生後 6 か月以上 18 歳未満）

EFC16823 試験では、全ての安全性評価項目について、デュピルマブ群とプラセボ群の結果を比較し、解析した。

ベースラインの体重区分（5 kg 以上 15 kg 未満、15 kg 以上 30 kg 未満、30 kg 以上 60 kg 未満、60 kg 以上）は CRF の記録により確定され、安全性解析に用いられた。

#### 2.1.3.2.1.2 思春期を対象とした海外試験（12 歳以上 18 歳未満）

12 歳以上 18 歳未満の中等症から重症の思春期 AD 患者を対象としたデュピルマブの海外の臨床開発プログラムを構成する 3 つの臨床試験から得られたデータについては、試験デザインが大きく違うことを考慮して（表 1）、曝露データを除き、併合解析を実施していない。12 歳以上 18 歳未満の思春期の安全性の評価は、主として二重盲検プラセボ対照試験である R668-AD-1526 試験から得られた安全性データに基づくものであり、非盲検試験である R668-AD-1434 試験及び R668-AD-1412 試験のデータによって支持されている。

R668-AD-1526 試験では、全ての安全性評価項目について、デュピルマブの各投与群とプラセボ群の結果を比較し、解析した。

ベースラインの体重区分（60 kg 未満、60 kg 以上）は CRF の記録により確定され、安全性解析に用いられた（R668-AD-1526 試験のみ）。

#### 2.1.3.2.1.3 児童を対象とした海外試験（6 歳以上 12 歳未満）

6 歳以上 12 歳未満の中等症から重症の児童 AD 患者を対象としたデュピルマブの海外の臨床開発プログラムを構成する 3 つの臨床試験から得られたデータについては、試験デザインが大きく違うことを考慮して（表 1）、曝露データを除き、併合解析を実施していない。6 歳以上 12 歳未満の児童の安全性の評価は、主として二重盲検プラセボ対照試験である R668-AD-1652 試験から得られた安全性データに基づくものであり、非盲検試験である R668-AD-1434 試験及び R668-AD-1412 試験のデータによって支持されている。

R668-AD-1652 試験では、全ての安全性評価項目について、デュピルマブ＋TCS の各投与群とプラセボ＋TCS 群の結果を比較し、解析した。

ベースラインの体重区分（30 kg 未満、30 kg 以上）は CRF の記録により確定され、安全性解析に用いられた（R668-AD-1652 試験のみ）。

#### 2.1.3.2.1.4 乳幼児を対象とした海外試験（生後 6 か月以上 6 歳未満）

生後 6 か月以上 6 歳未満の中等症から重症の乳幼児 AD 患者を対象としたデュピルマブの海外の臨床開発プログラムを構成する臨床試験から得られたデータについては、これらの試験デザインが大き

く違うことを考慮して（表 1）、曝露データを除き、併合解析を実施していない。生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の安全性評価は、主として二重盲検プラセボ対照試験（R668-AD-1539 試験 Part B）から得られた安全性データに基づくものであり、非盲検試験である R668-AD-1434 試験及び R668-AD-1539 試験 Part A のデータによって支持されている。

R668-AD-1539 試験 Part B では、全ての安全性評価項目について、デュピルマブ＋TCS 投与群とプラセボ＋TCS 群を比較し、解析した。

ベースラインの体重区分（5 kg 以上 15 kg 未満、15 kg 以上 30 kg 未満）は CRF の記録により確定され、安全性解析に用いられた（R668-AD-1539 試験 Part B のみ）。

#### 2.1.3.2.2 解析対象集団

国内第 3 相試験（EFC16823 試験）及び海外試験における解析対象集団を以下の通り定義した。

**安全性解析対象集団（Safety Analysis Set/Safety Population）**

本 Module に記載した各治験では、治験薬が少なくとも 1 回投与された全ての被験者を SAF とした。被験者が受けた治験治療に従い解析を実施した。

**抗薬物（デュピルマブ）抗体解析対象集団**

治験薬が投与され、治験薬の初回投与後に少なくとも 1 回の欠測ではない ADA の結果が得られた全ての被験者を ADA 解析対象集団とした。

#### 2.1.3.2.3 安全性解析の観察期間

##### 2.1.3.2.3.1 日本人小児を対象とした国内試験（生後 6 か月以上 18 歳未満）

EFC16823 試験の解析では、以下の 3 つの観察期間を設定した。本 Module では、投与期間に焦点を当てて検討している。

- **投与期間：**以下のとおり定義した。
  - ランダム化投与期間：治験薬投与開始日（Day 1）から 16 週間のランダム化投与期間の終了日（Week 16）まで、又は 16 週間のランダム化投与期間を完了しなかった被験者では早期中止時来院日までの期間。
  - デュピルマブ曝露期間：デュピルマブ投与開始日（ランダム化投与期間でデュピルマブ群に割り当てられた被験者では Day 1、ランダム化投与期間でプラセボ群に割り当てられ OLE 期間でデュピルマブを投与された被験者では Week 16）から Week 24（承認申請時）及び Week 52（追加提出時）まで、又は OLE 期間に移行しなかった被験者では本治験のランダム化投与期間の終了日若しくは早期中止時来院日（該当する場合）までの期間。

    デュピルマブ曝露期間は、予定外の投与中断にかかわらず以下のとおり定義した。デュピルマブの最終投与日が不明な場合、デュピルマブの投与期間を欠測とした。

- q2w 投与：（デュピルマブの最終投与日－デュピルマブの初回投与日＋1）＋14 日
- q4w 投与：（デュピルマブの最終投与日－デュピルマブの初回投与日＋1）＋28 日

- **後観察期間：**ランダム化投与期間終了日（Week 16）の翌日から治験終了時来院日までの 12 週間の追跡調査期間（後観察期間は OLE 期間への移行を希望しない被験者を対象に設けられたが、該当者はいなかった）。
- **全治験期間：**Day 1 から治験終了時来院日までの期間。投与期間と後観察期間で構成される。当該期間は、本 Module では検討内容に含まれていない。

OLE 期間において、デュピルマブ／デュピルマブ群は、ランダム化投与期間中にデュピルマブを投与され OLE 期間中もデュピルマブを投与された被験者集団、プラセボ／デュピルマブ群は、ランダム化投与期間中にプラセボを投与され OLE 期間（Week 16 以降）にデュピルマブを投与された被験者集団とした。

注目すべき点として、2 つの treatment-emergent 期間で安全性解析を実施した。ランダム化投与期間（プラセボ対照二重盲検期間）の解析では、投与 16 週間におけるプラセボ群とデュピルマブ群を比較した。投与群にかかわらずデュピルマブの初回投与から開始されるデュピルマブ曝露期間の解析（デュピルマブ／デュピルマブ群：ランダム化投与期間及びその後の OLE 期間、プラセボ／デュピルマブ群：OLE 期間［ランダム化投与期間を含まない］）では、24 週間及び 52 週間のデュピルマブの曝露データ（デュピルマブ／デュピルマブ群）、並びに OLE 期間にプラセボからデュピルマブに切り替えた被験者の 8 週間及び 36 週間のデュピルマブの曝露データ（プラセボ／デュピルマブ群）により長期安全性を示した。

#### 2.1.3.2.3.2 思春期を対象とした海外試験（12 歳以上 18 歳未満）

個々の治験の解析では、以下の 3 つの観察期間を設定した。本 Module では、投与期間に焦点を当てて検討している。

- **投与期間：**各治験で以下のとおり定義した。
  - R668-AD-1526 試験：治験薬投与開始日（Day 1）から治験薬投与期間の終了日（Week 16）までの期間。
  - R668-AD-1434 試験：治験薬投与開始日（Day 1）から first-step analysis のデータカットオフ日（2018 年 4 月 21 日）までの期間。
  - R668-AD-1412 試験：治験薬投与開始日（Day 1）から治験薬投与期間の終了日（Part B では Week 4）までの期間。
- **後観察期間：**投与終了時来院日の翌日から治験終了時来院日までの期間。R668-AD-1526 試験では、計 140 名（プラセボ群：43 名、デュピルマブ q4w 群：45 名、デュピルマブ q2w 群：52

名）が後観察期間に移行した。本承認申請資料には、データカットオフ日（2018 年 4 月 5 日）までの後観察期間におけるこれらの被験者の安全性データを含めた。

- **全治験期間：**Day 1 から治験終了時来院日までの期間。投与期間と後観察期間で構成される。

#### 2.1.3.2.3.3 児童を対象とした海外試験（6 歳以上 12 歳未満）

個々の治験の解析では、以下の 3 つの観察期間を設定した。本 Module では、投与期間に焦点を当てて検討している。

- **投与期間：**各治験で以下のとおり定義した。
  - R668-AD-1652 試験：治験薬投与開始日（Day 1）から治験薬投与期間の終了日（Week 16）までの期間。
  - R668-AD-1434 試験：治験薬投与開始日（Day 1）から second-step analysis のデータカットオフ日（2019 年 7 月 22 日）までの期間。
  - R668-AD-1412 試験：治験薬投与開始日（Day 1）から治験薬投与期間の終了日（Part B では Week 4）までの期間。
- **後観察期間：**投与終了時来院日の翌日から治験終了時来院日までの期間。R668-AD-1652 試験では、計 113 名（プラセボ＋TCS 群：37 名、デュピルマブ q4w＋TCS 群：33 名、デュピルマブ q2w＋TCS 群：43 名）が後観察期間に移行した。R668-AD-1652 試験の後観察期間の平均期間は、被験者が OLE 試験に移行、又は後観察期間中に治験を中止したため、投与群間でばらつきが生じた。したがって、後観察期間は最小限のデータを収集し、本申請では重点を置いていない。後観察期間における AE の評価は投与期間と同様に実施した。
- **全治験期間：**Day 1 から治験終了時来院日までの期間。投与期間と後観察期間で構成される。

#### 2.1.3.2.3.4 乳幼児を対象とした海外試験（生後 6 か月以上 6 歳未満）

個々の治験の解析では、以下の 3 つの観察期間を設定した。本 Module では、投与期間に焦点を当てて検討している。

- **投与期間：**各治験で以下のとおり定義した。
  - R668-AD-1539 試験 Part A：単回投与試験であるため、安全性報告のために treatment-emergent 期間として、治験薬投与から Week 4 完了までの期間を設定した。
  - R668-AD-1539 試験 Part B：治験薬投与開始日（Day 1）から治験薬投与期間の終了日（Week 16）まで、又は 16 週間の投与期間を完了しなかった被験者では早期中止時来院日までの期間。

- R668-AD-1434 試験：治験薬投与開始日（Day 1）から third-step analysis のデータカットオフ日（2021 年 7 月 31 日）まで、又は投与終了時来院日若しくは早期中止時来院日までの期間（該当する場合）。

- **後観察期間:**投与終了時来院日の翌日から治験終了時来院日までの期間。当該期間は、本 Module では検討内容に含まれていない。
- **全治験期間：**Day 1 から治験終了時来院日までの期間。投与期間と後観察期間で構成される。当該期間は、本 Module では検討内容に含まれていない。

### 2.1.3.2.4 有害事象

#### 2.1.3.2.4.1 日本人小児を対象とした国内試験（生後 6 か月以上 18 歳未満）

**有害事象**

AE 及び SAE は、同意文書への署名時から治験終了までの各来院時に収集した。

全ての AE をコード化し、MedDRA のプライマリーSOC、HLGT、HLT 及び PT に従って分類した。以下の MedDRA バージョンを使用した。

- EFC16823 試験 : バージョン 24.1（first-step analysis CSR）、バージョン 25.0（second-step analysis CSR）

TEAE を発現した被験者の数及び割合を、EFC16823 試験の 16 週間のランダム化投与期間及びデュピルマブ曝露期間（OLE 期間を含む）に分けて要約した。

**特に注目すべき有害事象**

安全性モニタリング計画には、成人被験者を対象としたデュピルマブの投与で認められた安全性プロファイルに基づき、AESI について治験担当医師が情報を入手してから 24 時間以内に治験依頼者へ速やかに報告することを含めた。

表 2に示す事象を、EFC16823試験のAESI又は特定AEグループのAEとして定義した（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR Appendix 16.1.9 SAP [Section 4.7.2]）。

**表 2 - 特に注目すべき有害事象及び特定有害事象グループの検索基準**

| AESI 及び特定 AE グループ | 検索基準 |
|---|---|
| **AESI** | |
| アナフィラキシー反応 | アナフィラキシー反応のアルゴリズムによるアプローチ（MedDRA SMQ 手引書）：アナフィラキシー反応の狭域 SMQ（20000021）用語、及びアルゴリズムの基準（互いの事象発現は 24 時間以内）に合致した 2 つ以上の PT を発現した症例とプログラムで特定されたもの。後者の場合、アルゴリズムで特定された症例がアナフィラキシー反応であるかを最終決定するために、互いの事象の発現時期及び治験薬の投与時期を考慮して盲検下で医学的レビューを行った。 |

| AESI 及び特定 AE グループ | 検索基準 |
|---|---|
| 全身性の過敏症反応 | 過敏症反応の狭域 SMQ（20000214）で、AE 対症治療／療法=「Y」、治験薬に対する措置=「治験薬投与中止」、又は治験薬に対する措置=「治験薬投与中断」のいずれかに該当し、関連する全身性の過敏症反応事象を選択するための盲検下での医学的レビュー（文書化されたプロセス）を行ったもの。 |
| 蠕虫感染 | CMQ10544 で、HLGT の「蠕虫感染症」に基づくもの。 |
| 重度の結膜炎 | CMQ10498 で、PT[a]に基づき、eCRF「有害事象」のページで「重度」にチェックされたもの。 |
| 重度の眼瞼炎 | CMQ10497 で、HLT の「眼瞼、睫毛および涙腺感染、刺激症状および炎症」に基づき、eCRF「有害事象」のページで「重度」にチェックされたもの。 |
| 角膜炎 | CMQ10642 で、次の PT[a]に基づくもの：角膜炎、アレルギー性角膜炎、潰瘍性角膜炎、アトピー性角結膜炎、ヘルペス眼感染、眼部単純ヘルペス、角膜感染。 |
| 臨床的に症候性の好酸球増加症（臨床症状を伴う好酸球増加症）[b] | CMQ10641 で、HLT = 「好酸球障害」又は PT=「好酸球数増加」。 |
| 重大な ALT 増加 | ベースラインの ALT が年齢での ULN の 2 倍以下の被験者において、ALT が年齢での ULN の 5 倍超。<br>又は、ベースラインの ALT が年齢での ULN の 2 倍超の被験者において、ALT が年齢での ULN の 8 倍超。 |
| 治験薬／非治験薬の治験に組み入れられた女性被験者の妊娠、及び治験に組み入れられた男性被験者のパートナーの妊娠 | 治験担当医師が報告した eCRF「妊娠」のページで「妊娠」又は「パートナーの妊娠」にチェックされたもの。 |
| 治験薬／非治験薬の症候性の過量投与（重篤又は非重篤） | eCRF「有害事象」のページで、症候性の過量投与に「Yes」、治験薬の過量投与に「Yes」にチェックされたもの。 |
| **特定 AE グループ** | |
| 重篤な注射部位反応、又は 24 時間以上持続する重度の注射部位反応 | HLT = 「注射部位反応」で次のいずれかの状態：重篤又は重度かつ「AE 終了日／時刻−AE 開始日／時刻」が 24 時間以上若しくは進行中。 |
| 感染症（重篤又は重度） | プライマリーSOC =「感染症および寄生虫症」で重度又は重篤な状態のもの。 |
| 寄生虫感染 | HLT = 条虫感染、蠕虫感染 NEC、線虫感染、吸虫感染 |

| AESI 及び特定 AE グループ | 検索基準 |
|---|---|
| 日和見感染 | 以下の HLT＋PT<br>HLT = ニューモシスチス感染、HLT* =真菌感染 NEC、HLT* = シューードアレシェリア感染、HLT = ヘルペスウイルス感染、HLT = パラコクシジオイデス感染、HLT = スポロトリックス感染、HLT = クリプトスポリジウム感染、HLT* = トリパノソーマ感染、HLT* = カンピロバクター感染、HLT* = シゲラ感染、HLT* = ビブリオ感染<br>＋次の PT<br>ポリオーマウイルス関連腎症、BK ウイルス感染、サイトメガロウイルス感染、移植後リンパ増殖性障害、進行性多巣性白質脳症、バルトネラ症*、ブラストミセス症、トキソプラズマ症、コクシジオイデス症、ヒストプラスマ症、アスペルギルス感染*、全身性カンジダ、中咽頭カンジダ症、クリプトコッカス症、リステリア症、結核、ノカルジア症、マイコバクテリア感染、サルモネラ症*、B 型肝炎*、帯状疱疹、糞線虫症*、微胞子虫類感染、内臓リーシュマニア症、C 型肝炎*<br><br>注:*上述の各 HLT における該当 PT の盲検下でのマニュアル判定は、データベース固定前に治験依頼者が行う必要がある。 |
| 薬物性肝障害 | 薬物性肝障害－狭域 SMQ（20000006） |
| 注射部位反応 | HLT = 「注射部位反応」 |
| 自殺行為 | CMQ10639 で、次の PT[a] に基づくもの：自殺既遂、自殺念慮、希死念慮を有するうつ病、自殺行為、自殺企図。 |
| 結膜炎（狭域） | CMQ10644 で、次の PT[a] に基づくもの：結膜炎、アレルギー性結膜炎、細菌性結膜炎、ウイルス性結膜炎、アトピー性角結膜炎。 |
| 結膜炎（広域） | CMQ10645 で、次の PT[a] に基づくもの：結膜炎、アレルギー性結膜炎、細菌性結膜炎、ウイルス性結膜炎、アトピー性角結膜炎、眼瞼炎、ドライアイ、眼刺激、眼そう痒症、流涙増加、眼脂、眼の異物感、羞明、眼球乾燥症、眼充血、結膜充血。 |
| 結膜炎（FDA） | CMQ10643 で、次の PT[a] に基づくもの：結膜炎、アレルギー性結膜炎、細菌性結膜炎、ウイルス性結膜炎、眼刺激、眼の炎症、巨大乳頭結膜炎。 |
| 皮膚感染（ヘルペス感染を除く） | CMQ30067 |

*a* 用語一覧は、MedDRA のバージョンの変更により変更される場合がある。
*b* 好酸球増加症の全症例を解析に含め、臨床症状を伴う症例については、CSR に詳述する。
AE：有害事象、AESI：特に注目すべき有害事象、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、CMQ：新たに構築した MedDRA 検索式、eCRF：電子症例報告書、HLGT：高位グループ語、HLT：高位語、MedDRA：国際医薬用語集、PT：基本語、SMQ：MedDRA 標準検索式、SOC：器官別大分類、ULN：基準範囲上限

デュピルマブと関連性のある有害事象

日本人小児患者に発現する可能性のある ADR を特定するために、以下の基準を EFC16823 試験に適用した。EFC16823 試験の被験者数が比較的少ないことを考慮し、これらの基準は成人 AD 患者を対象とした治験及び小児 AD 患者を対象とした海外試験と異なる。EFC16823 試験で TEAE の PT が以下の基準を満たすときに ADR として特定した。

- デュピルマブ群で 2 名以上に発現し、プラセボ群より発現割合が高い事象
- 医学的判断

発現割合の低い PT についても、病態生理学的機序又は医学的判断に基づき ADR に該当するか否かを判断するために評価した。

### 2.1.3.2.4.2 思春期を対象とした海外試験（12 歳以上 18 歳未満）

有害事象

AE 及び SAE は、同意文書への署名時から治験終了までの各来院時に収集した。

全ての AE をコード化し、MedDRA のプライマリーSOC、HLT、PT に従って分類した。各治験では、以下の MedDRA バージョンを使用した。

- R668-AD-1526 試験及び R668-AD-1434 試験（first-step analysis）：バージョン 20.1
- R668-AD-1412 試験：バージョン 18.0

TEAE を発現した被験者の数及び割合を、R668-AD-1526 試験の全治験期間、並びに 16 週間の投与期間及び後観察期間に分けて要約した。R668-AD-1412 試験及び R668-AD-1434 試験では、治験期間中の全ての TEAE を要約した。

R668-AD-1526 試験では、投与期間中の AESI（種類別 TEAE）、治験薬投与下で発現した SAE、又は治験薬投与中止に至った TEAE の初回発現までの時間を Kaplan-Meier 推定により評価した。

さらに、OLE 試験（R668-AD-1434 試験）では、100 人年当たり 1 件以上の AE を発現した被験者の数（EAIR）及び 100 人年当たりの AE の発現件数を算出し、全ての TEAE、重度の TEAE、治験薬との因果関係が否定できない TEAE、治験薬との因果関係が否定できない重度の TEAE、SAE、治験薬投与中止に至った AE 及び AESI について要約した。これらの算出値は、TEAE 期間で調整した。

特に注目すべき有害事象

安全性モニタリング計画には、成人被験者を対象としたデュピルマブの投与で認められた安全性プロファイルに基づき、AESI について治験担当医師が情報を入手してから 24 時間以内に治験依頼者へ速やかに報告することを含めた。デュピルマブの臨床開発プログラムで評価・解析された AESI を以下に示す。

以下の事象を R668-AD-1526 試験及び R668-AD-1434 試験の AESI として定義した（Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR [Section 4.6.3.2]及び Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 First-step analysis CSR [Section 4.6.3.2]）。

- アナフィラキシー反応
- 全身性又は重度の過敏症反応
- 悪性腫瘍（子宮頚部上皮内癌、非転移性の皮膚有棘細胞癌又は皮膚基底細胞癌を除く）
- 蠕虫感染
- 自殺関連事象
- あらゆる種類の結膜炎又は眼瞼炎（重度又は重篤）
- 角膜炎

AESI の特定に用いた検索基準は、Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR Appendix 1.9.1 SAP [Appendix 10.4]に示した。

R668-AD-1412 試験では、AESI に関する追加の用語として、重度の感染症及び 24 時間以上持続した重度の注射部位反応を含めた。さらに、菌状息肉症又はその他の形態の皮膚 T 細胞性リンパ腫も AESI とみなされた（喘息に対する承認申請資料［以下、喘息承認申請資料］Module 5.3.5.4 R668-AD-1412 CSR Section 3.5.3.2）。試験間のこれらの AESI の違いは、臨床開発プログラムを通して安全性プロファイルの理解が進んでいることを反映している。

**デュピルマブと関連性のある有害事象**

思春期の患者に発現する可能性のある ADR を特定するために、プラセボ対照の R668-AD-1526 試験に統計的基準を適用した。これらの基準は、成人 AD 患者を対象とした治験で使用した基準と同様であった。TEAE の PT が以下の基準を満たすときに ADR として特定された。

- 各デュピルマブ群又は併合デュピルマブ群のいずれかで発現割合が 1%以上
- プラセボ群に対する Cox モデルによるハザード比の 95% CI の下限が 1 を上回る
- 医学的判断

発現割合の低い PT についても、強固な病態生理学的機序又は医学的判断に基づき、ADR に該当するか否かを判断するために評価した。

### 2.1.3.2.4.3 児童を対象とした海外試験（6 歳以上 12 歳未満）

**有害事象**

AE 及び SAE は、同意文書への署名時から治験終了までの各来院時に収集した。

全ての AE をコード化し、MedDRA のプライマリーSOC、HLT、PT に従って分類した。各治験では、以下の MedDRA バージョンを使用した。

- R668-AD-1652 試験：バージョン 22.0
- R668-AD-1434 試験（second-step analysis）：バージョン 21.1
- R668-AD-1412 試験：バージョン 18.0

TEAE を発現した被験者の数及び割合を、R668−AD-1652 試験の全治験期間、並びに 16 週間の投与期間及び後観察期間に分けて要約した。R668-AD-1412 試験及び R668-AD-1434 試験では、治験期間中の全ての TEAE を要約した。

R668-AD-1652 試験では、投与期間中の AESI（種類別 TEAE）、治験薬投与下で発現した SAE、又は治験薬投与中止に至った TEAE の初回発現までの時間を Kaplan-Meier 推定により評価した。

さらに、OLE 試験（R668-AD-1434 試験）では、100 人年当たり 1 件以上の AE を発現した被験者の数（EAIR）及び 100 人年当たりの AE の発現件数を算出し、全ての TEAE、重度の TEAE、治験薬との因果関係が否定できない TEAE、治験薬との因果関係が否定できない重度の TEAE、SAE、治験薬投与中止に至った AE 及び AESI について要約した。これらの算出値は、TEAE 期間で調整した。

**特に注目すべき有害事象**

安全性モニタリング計画には、成人被験者を対象としたデュピルマブの投与で認められた安全性プロファイルに基づき、AESI について治験担当医師が情報を入手してから 24 時間以内に治験依頼者へ速やかに報告することを含めた。デュピルマブの臨床開発プログラムで評価・解析された AESI を以下に示す。

以下の事象を R668-AD-1652 試験の AESI として定義した（Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR Appendix 1.9.1 SAP [Section 4.5.1]）。

- アナフィラキシー反応を含む全身性又は広範な過敏症反応
- 悪性腫瘍
- 蠕虫感染
- 自殺関連事象
- 結膜炎（あらゆる種類又は病因）、角膜炎又は眼瞼炎（重度又は重篤事象のみを AESI として報告）

AESI の特定に用いた検索基準は、Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR Appendix 1.9.1 SAP [Appendix 10.5]に示した。

R668-AD-1434 試験で使用した定義は類似していた（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Second-step analysis CSR Appendix 1.9.1 SAP Section 4.6.1）。

R668-AD-1412 試験では、AESI に関する追加の用語として、重度の感染症及び 24 時間以上持続した重度の注射部位反応を含めた。さらに、菌状息肉症又はその他の形態の皮膚 T 細胞性リンパ腫も AESI とみなされた（喘息承認申請資料 Module 5.3.5.4 R668-AD-1412 CSR Section 3.5.3.2）。試験間のこれらの AESI の違いは、臨床開発プログラムを通して安全性プロファイルの理解が進んでいることを反映している。

デュピルマブと関連性のある有害事象

児童の患者に発現する可能性のある ADR を特定するために、プラセボ対照の R668-AD-1652 試験に統計的基準を適用した。これらの基準は、成人 AD 患者を対象とした治験で使用した基準と同様であった。TEAE の PT が以下の基準を満たすときに ADR として特定された。

- 各デュピルマブ＋TCS 群又は併合デュピルマブ＋TCS 群のいずれかで発現割合が 1%以上
- プラセボ＋TCS 群に対する Cox モデルによるハザード比の 95% CI の下限が 1 を上回る
- 医学的判断

発現割合の低い PT についても、強固な病態生理学的機序又は医学的判断に基づき、ADR に該当するか否かを判断するために評価した。

### 2.1.3.2.4.4 乳幼児を対象とした海外試験（生後 6 か月以上 6 歳未満）

有害事象

AE 及び SAE は、同意文書への署名時から治験終了までの各来院時に収集した。

全ての AE をコード化し、MedDRA のプライマリーSOC、HLT、PT に従って分類した。各治験では、以下の MedDRA バージョンを使用した。

- R668-AD-1539 試験 Part B：バージョン 23.1
- R668-AD-1434 試験（third-step analysis）：バージョン 23.1
- R668-AD-1539 試験 Part A：バージョン 21.1

TEAE を発現した被験者の数及び割合を、R668-AD-1539 試験 Part B の全治験期間、並びに 16 週間の投与期間及び後観察期間に分けて要約した。R668-AD-1539 試験 Part A 及び R668-AD-1434 試験では、治験期間中の全ての TEAE を要約した。

また、OLE 試験（R668-AD-1434 試験）では、100 人年当たり 1 件以上の AE を発現した被験者の数（EAIR）及び 100 人年当たりの AE の発現件数を算出し、全ての TEAE、重度の TEAE、治験薬との因果関係が否定できない TEAE、治験薬との因果関係が否定できない重度の TEAE、SAE、治験薬投与中止に至った AE 及び AESI について要約した。これらの算出値は、TEAE 期間で調整した。

さらに、R668-AD-1539 試験 Part B 及び R668-AD-1434 試験では、「皮膚感染」（治験依頼者による「感染症および寄生虫症（SOC）」及び「皮膚および皮下組織障害（SOC）」に該当する事象一覧の盲検下での判定）、ヘルペス感染（検索用語：HLT＝ヘルペスウイルス感染）、注射部位反応（検索用語：HLT＝注射部位反応）及び COVID-19 関連の TEAE（マニュアル検索：SARS CoV-2 検査陽性、COVID-19、コロナウイルス感染）の AE についても要約した。

広域及び狭域 CMQ を用いて、以下の結膜炎及び結膜炎様事象を表す特定の眼関連障害の事象を解析した。

- 広域 CMQ の PT：結膜炎、アレルギー性結膜炎、細菌性結膜炎、ウイルス性結膜炎、アトピー性角結膜炎、眼瞼炎、ドライアイ、眼刺激、眼そう痒症、流涙増加、眼脂、眼の異物感、羞明、眼球乾燥症、眼充血、結膜充血。
- 狭域 CMQ の PT：結膜炎、アレルギー性結膜炎、細菌性結膜炎、ウイルス性結膜炎、アトピー性角結膜炎。

**特に注目すべき有害事象**

安全性モニタリング計画には、成人被験者を対象としたデュピルマブの投与で認められた安全性プロファイルに基づき、AESI について治験担当医師が情報を入手してから 24 時間以内に治験依頼者へ速やかに報告することを含めた。

以下の事象を R668-AD-1539 試験 Part B の AESI として定義した（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR Appendix 16.1.9.1 SAP [Section 4.5.1]）。

- アナフィラキシー反応
- 全身性の過敏症反応
- 蠕虫感染
- あらゆる種類の重度の結膜炎又は眼瞼炎
- 角膜炎
- 臨床的に症候性の好酸球増加症（臨床症状を伴う好酸球増加症）

R668-AD-1434 試験で使用した定義は類似していた（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Third-step analysis CSR Appendix 1.9.1 SAP [Section 4.6.2]）。

AESI の特定に用いた検索基準は、Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR Appendix 16.1.9.1 SAP [Appendix 4]、Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Third-step analysis CSR Appendix 1.9.1 SAP [Appendix 10.5]、及び Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part A CSR Appendix 16.1.9.1 SAP [Appendix 10.3]に示した。

R668-AD-1539 試験 Part A では、悪性腫瘍及び自殺行為を AESI 用語に含め、臨床的に症候性の好酸球増加症を AESI に含めなかった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part A CSR Appendix 16.1.9.1 SAP Appendix 10.3）。試験間のこれらの AESI の違いは、臨床開発プログラムを通して安全性プロファイルの理解が進んでいることを反映している。

**デュピルマブと関連性のある有害事象**

乳幼児の患者に発現する可能性のある ADR を特定するために、プラセボ対照の R668-AD-1539 試験 Part B に統計的基準を適用した。これらの基準は、成人 AD 患者を対象とした治験及びより高年齢の小児 AD 患者を対象とした治験で使用されたものと同様であった。TEAE の PT が以下の基準を満たすときに ADR として特定された。

- デュピルマブ＋TCS 群の発現割合が 1%以上かつプラセボ群との発現割合の差が 1%以上

- プラセボ＋TCS 群に対するデュピルマブ＋TCS 群の Cox モデルによるハザード比の 95%CI の下限が 1 を上回る
- 医学的判断

発現割合の低い PT についても、強固な病態生理学的機序又は医学的判断に基づき、ADR に該当するか否かを判断するために評価した。

#### 2.1.3.2.5 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

臨床検査パラメータ、バイタルサイン及び ECG の解析方法は、各治験の SAP に明記した。全体として、血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査を含む臨床検査値を要約した。投与群別の臨床検査値の要約は、来院ごとの記述統計量及びベースラインからの変化量、治験薬投与下で発現した PCSA/PCSV が認められた被験者の数及び割合、並びにベースラインのカテゴリー（正常／異常）に基づくシフトテーブルを提示した。

投与群別のバイタルサインの要約は、来院ごとの記述統計量及びベースラインからの変化量、治験薬投与下で発現した PCSA/PCSV が認められた被験者の数及び割合を提示した。

標準的な 12 誘導 ECG パラメータ（心室心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、RR 間隔、QTc 及び ECG 状態）を評価した。投与群別の ECG パラメータの要約は、来院ごとの記述統計量及びベースラインからの変化量、治験薬投与下で発現した PCSA/PCSV が認められた被験者の数及び割合、並びに ECG 状態のカテゴリー（正常／異常）に基づくシフトテーブルを提示した。

#### 2.1.3.2.6 免疫原性の評価

免疫原性の評価及びモニタリングは、Module 2.7.1 [2.1.2 項]に記載した分析法による ADA 測定により実施した。デュピルマブの臨床試験での免疫原性の包括的な概要は、Module 2.7.2 [4.1 項]に記載した。

## 2.2 全般的な曝露状況

### 2.2.1 被験者の内訳

本申請に含まれる各治験の SAF の被験者数を表 3 に示す。

表 3 - Sample Size by Study Number – Safety Population/SAF - (All Enrolled Patients)

| Study Identifier | Number of Participants Enrolled | Not Randomized | Randomized | Randomized but not Treated | Treatment Group | Safety population/ SAF |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Japanese pediatric AD aged 6 months to <18 years** | | | | | | |
| EFC16823 | 62 | 0 | 62 | 0 | TOTAL | 62 |
| | 32 | | | | Placebo | 32 |

| Study Identifier | Number of Participants Enrolled | Not Randomized | Randomized | Randomized but not Treated | Treatment Group | Safety population/ SAF |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 30 | | | | Dupilumab | 30 |
| **Global adolescent AD aged 12 to <18 years** | | | | | | |
| R668-AD-1526 | 251 | 0 | 251 | 1 | TOTAL | 250 |
| | | | 85 | 0 | Placebo | 85 |
| | | | 84 | 1 | Dupilumab 300 mg q4w | 83 |
| | | | 82 | 0 | Dupilumab 200/300 mg q2w | 82 |
| R668-AD-1434[a] | 275 | NA | NA | NA | TOTAL | 275 |
| R668-AD-1412 | 40 | NA | NA | NA | TOTAL | 40 |
| **Global children AD aged 6 to <12 years** | | | | | | |
| R668-AD-1652 | 367 | 0 | 367 | 5 | TOTAL | 362 |
| | 123 | 0 | 123 | 2 | Placebo + TCS | 120[d] |
| | 122 | 0 | 122 | 2 | Dupilumab 300 mg q4w + TCS | 120 |
| | 122 | 0 | 122 | 1 | Dupilumab 100/200 mg q2w + TCS | 122[d] |
| R668-AD-1434[b] | 368 | NA | NA | NA | TOTAL | 368 |
| R668-AD-1412 | 38 | NA | NA | NA | TOTAL | 37 |
| **Global younger children AD aged 6 months to <6 years** | | | | | | |
| R668-AD-1539 Part B | 162 | 0 | 162 | 1 | TOTAL | 161 |
| | 79 | 0 | 79 | 1 | Placebo + TCS | 78 |
| | 83 | 0 | 83 | 0 | Dupilumab 200/300 mg q4w + TCS | 83 |
| R668-AD-1434[c] | 180 | NA | NA | NA | TOTAL | 180 |
| R668-AD-1539 Part A | 40 | NA | NA | NA | TOTAL | 40 |
| | 20 | NA | NA | NA | Dupilumab 3 mg/kg | 20 |
| | 20 | NA | NA | NA | Dupilumab 6 mg/kg | 20 |

*a* Study R668-AD-1434 includes participants ≥6 months to <18 years of age. The number of participants listed included all adolescent participants from the 3 prior studies for the first-step analysis with the data cutoff date of 21 Apr 2018, including 33 of the 40 participants in the adolescent group from R668-AD-1412, 3 participants from R668-AD-1412 who reached 12 years of age at the time they rolled over to R668-AD-1434, 201 of 251 participants from R668-AD-1526, 11 of 18 adolescent participants from Part A of R668-AD-1607 (phase 1 study), and 27 adolescent participants from Part B of R668-AD-1607

*b* Study R668-AD-1434 includes participants ≥6 months to <18 years of age. The number of participants listed included all participants from the studies R668-AD-1652 and R668-AD-1412 for the second-step analysis with the data cutoff date of 22 Jul 2019, including 33 of the 37 participants in the ≥6 to <12 years of age group from R668-AD-1412 and 335 of 362 participants from R668-AD-1652

*c* Study R668-AD-1434 includes participants ≥6 months to <18 years of age. The number of participants listed in the table includes all participants from the studies R668-AD-1539 Parts A and B (and therefore aged ≥6 months to <6 years) for the third-step analysis with the data cutoff date of 31 Jul 2021, including 36 of the 40 participants from R668-AD-1539 Part A and 144 of 161 participants from R668-AD-1539 Part B who entered the OLE.

*d* In Study R668-AD-1652, 1 participant was randomized to placebo + TCS group, but was treated with Dupilumab 100/200 mg q2w + TCS. As defined in Section 2.1.3.2.2, the SAF for the individual studies included all participants who received at least 1 dose of study intervention. Participants were analyzed as per treatment received. Thus, this participant was excluded from the SAF of placebo + TCS group, but included in the SAF of 100/200 mg q2w + TCS group.

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; NA = not applicable; OLE = open label extension; q2w = every 2 weeks; q4w = every 4 weeks; SAF = safety analysis set; TCS = topical corticosteroid.

### 2.2.1.1 日本人小児を対象とした国内試験（生後 6 か月以上 18 歳未満）

**EFC16823 試験**

合計 62 名の被験者がランダム化され、治験薬を投与された。投与群（年齢層）別の被験者の内訳は、デュピルマブ群 30 名（生後 6 か月以上 6 歳未満：4 名、6 歳以上 12 歳未満：17 名、12 歳以上：9 名）及びプラセボ群 32 名（生後 6 か月以上 6 歳未満：6 名、6 歳以上 12 歳未満：18 名、12 歳以上：8 名）であった（表 4 及び Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR Appendix [16.2.1.5]）。

ランダム化され、治験薬を投与された被験者のうち、60 名（96.8%）が 16 週間のランダム化投与期間の治験薬投与を完了して OLE 期間に移行し、2 名（3.2%、いずれもデュピルマブ群）がランダム化投与期間の治験薬投与を完了しなかった。ランダム化投与期間中の治験薬投与中止理由は、AE（1 名、1.6%［治験薬投与前に発現した AE：好中球数減少］［3.1.5.1 項］）及び被験者による同意撤回（1 名、1.6%［治験手順による制約］）であった。

データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で、OLE 期間中に治験薬投与を中止した被験者は全体で 1 名（1.6%）であった。OLE 期間中の治験薬投与中止理由は、被験者による同意撤回（デュピルマブ／デュピルマブ群：1 名、3.3%）で、その詳細は治験手順による制約であった。

表 4 - Participant Disposition in Study EFC16823 up to Week 24

| n (%) | Placebo (N=32) | Dupilumab (N=30) | ALL (N=62) |
|---|---|---|---|
| Exposed and not randomized | 0 | 0 | 0 |
| Randomized and not exposed | 0 | 0 | 0 |
| Randomized and exposed | 32 (100) | 30 (100) | 62 (100) |
| Completed the randomized treatment period | 32 (100) | 28 (93.3) | 60 (96.8) |
| Did not complete the randomized treatment period | 0 | 2 (6.7) | 2 (3.2) |
| Rolled over to the OLE period | 32 (100) | 28 (93.3) | 60 (96.8) |
| Withdrew during the OLE period | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |

| n (%) | Placebo (N=32) | Dupilumab (N=30) | ALL (N=62) |
|---|---|---|---|
| Reason for permanent study intervention withdrawal during the randomized treatment period | | | |
| Adverse event | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| Related to COVID-19 | 0 | 0 | 0 |
| Not related to COVID-19 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| Progressive disease | 0 | 0 | 0 |
| Lack of efficacy | 0 | 0 | 0 |
| Poor compliance to protocol | 0 | 0 | 0 |
| Withdrawal by subject | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| Withdrawal by parent/guardian | 0 | 0 | 0 |
| Other[a] | 0 | 0 | 0 |
| Related to COVID-19 | 0 | 0 | 0 |
| Not related to COVID-19 | 0 | 0 | 0 |
| Reason for study intervention withdrawal by subject during the randomized treatment period | | | |
| Adverse event | 0 | 0 | 0 |
| Related to COVID-19 | 0 | 0 | 0 |
| Not related to COVID-19 | 0 | 0 | 0 |
| Study procedure | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| Inconvenience of device use | 0 | 0 | 0 |
| Other[a] | 0 | 0 | 0 |
| Related to COVID-19 | 0 | 0 | 0 |
| Not related to COVID-19 | 0 | 0 | 0 |
| Reason for permanent study intervention withdrawal during the OLE period | | | |
| Adverse event | 0 | 0 | 0 |
| Related to COVID-19 | 0 | 0 | 0 |
| Not related to COVID-19 | 0 | 0 | 0 |
| Progressive disease | 0 | 0 | 0 |
| Lack of efficacy | 0 | 0 | 0 |
| Poor compliance to protocol | 0 | 0 | 0 |
| Withdrawal by subject | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| Withdrawal by parent/guardian | 0 | 0 | 0 |
| Other[a] | 0 | 0 | 0 |
| Related to COVID-19 | 0 | 0 | 0 |
| Not related to COVID-19 | 0 | 0 | 0 |
| Reason for study intervention withdrawal by subject during the OLE period | | | |
| Adverse event | 0 | 0 | 0 |
| Related to COVID-19 | 0 | 0 | 0 |
| Not related to COVID-19 | 0 | 0 | 0 |
| Study procedure | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| Inconvenience of device use | 0 | 0 | 0 |
| Other[a] | 0 | 0 | 0 |
| Related to COVID-19 | 0 | 0 | 0 |
| Not related to COVID-19 | 0 | 0 | 0 |

| n (%) | Placebo (N=32) | Dupilumab (N=30) | ALL (N=62) |
|---|---|---|---|
| Completed the study period | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| Did not complete the study period | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| Ongoing during the study period | 32 (100) | 28 (93.3) | 60 (96.8) |
| Reason for study discontinuation | | | |
| Adverse event | 0 | 0 | 0 |
| Poor compliance to protocol | 0 | 0 | 0 |
| Withdrawal by subject | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| Site terminated by sponsor | 0 | 0 | 0 |
| Study terminated by sponsor | 0 | 0 | 0 |
| Withdrawal by parent/guardian | 0 | 0 | 0 |
| Other[a] | 0 | 0 | 0 |
| Related to COVID-19 | 0 | 0 | 0 |
| Not related to COVID-19 | 0 | 0 | 0 |
| Status at last contact | 0 | 2 (6.7) | 2 (3.2) |
| Alive | 0 | 2 (6.7) | 2 (3.2) |
| Dead | 0 | 0 | 0 |

EOT: End of treatment
[a] Verbatim term for these discontinuations are provided in the listing of participants with permanent study intervention discontinuation
Note: Permanent study intervention discontinuation is defined as the discontinuation of IMP during the each treatment period (ie, randomized treatment period and OLE period).
Note: Permanent study discontinuation is defined as the study discontinuation reported in CRF "Completion of End of Study/Follow-up"
Percentages are calculated using the number of participants randomized as denominator
Current data cutoff: [redacted]20[redacted]
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16823/CSR_01/REPORT/PGM/dis_dispo_r_t_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dispo_wk24_r_t_i.rtf (20JUN2022 8:18)

最初のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）から2回目のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに治験薬投与を中止した被験者はいなかった（表5）。

表5 - Participant Disposition in Study EFC16823 up to Week 52

| n (%) | Placebo (N=32) | Dupilumab (N=30) | ALL (N=62) |
|---|---|---|---|
| Exposed and not randomized | 0 | 0 | 0 |
| Randomized and not exposed | 0 | 0 | 0 |
| Randomized and exposed | 32 (100) | 30 (100) | 62 (100) |
| Completed the randomized treatment period | 32 (100) | 28 (93.3) | 60 (96.8) |
| Did not complete the randomized treatment period | 0 | 2 (6.7) | 2 (3.2) |
| Rolled over to the OLE period | 32 (100) | 28 (93.3) | 60 (96.8) |
| Withdrew during the OLE period | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |

| n (%) | Placebo (N=32) | Dupilumab (N=30) | ALL (N=62) |
|---|---|---|---|
| Reason for permanent study intervention withdrawal during the randomized treatment period | | | |
| Adverse event | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| Related to COVID-19 | 0 | 0 | 0 |
| Not related to COVID-19 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| Progressive disease | 0 | 0 | 0 |
| Lack of efficacy | 0 | 0 | 0 |
| Poor compliance to protocol | 0 | 0 | 0 |
| Withdrawal by subject | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| Withdrawal by parent/guardian | 0 | 0 | 0 |
| Other[a] | 0 | 0 | 0 |
| Related to COVID-19 | 0 | 0 | 0 |
| Not related to COVID-19 | 0 | 0 | 0 |
| Reason for study intervention withdrawal by subject during the randomized treatment period | | | |
| Adverse event | 0 | 0 | 0 |
| Related to COVID-19 | 0 | 0 | 0 |
| Not related to COVID-19 | 0 | 0 | 0 |
| Study procedure | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| Inconvenience of device use | 0 | 0 | 0 |
| Other[a] | 0 | 0 | 0 |
| Related to COVID-19 | 0 | 0 | 0 |
| Not related to COVID-19 | 0 | 0 | 0 |
| Reason for permanent study intervention withdrawal during the OLE period | | | |
| Adverse event | 0 | 0 | 0 |
| Related to COVID-19 | 0 | 0 | 0 |
| Not related to COVID-19 | 0 | 0 | 0 |
| Progressive disease | 0 | 0 | 0 |
| Lack of efficacy | 0 | 0 | 0 |
| Poor compliance to protocol | 0 | 0 | 0 |
| Withdrawal by subject | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| Withdrawal by parent/guardian | 0 | 0 | 0 |
| Other[a] | 0 | 0 | 0 |
| Related to COVID-19 | 0 | 0 | 0 |
| Not related to COVID-19 | 0 | 0 | 0 |
| Reason for study intervention withdrawal by subject during the OLE period | | | |
| Adverse event | 0 | 0 | 0 |
| Related to COVID-19 | 0 | 0 | 0 |
| Not related to COVID-19 | 0 | 0 | 0 |
| Study procedure | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| Inconvenience of device use | 0 | 0 | 0 |
| Other[a] | 0 | 0 | 0 |
| Related to COVID-19 | 0 | 0 | 0 |
| Not related to COVID-19 | 0 | 0 | 0 |

| n (%) | Placebo (N=32) | Dupilumab (N=30) | ALL (N=62) |
|---|---|---|---|
| Completed the study period | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| Did not complete the study period | 0 | 2 (6.7) | 2 (3.2) |
| Ongoing during the study period | 32 (100) | 27 (90.0) | 59 (95.2) |
| Reason for study discontinuation | | | |
| Adverse event | 0 | 0 | 0 |
| Poor compliance to protocol | 0 | 0 | 0 |
| Withdrawal by subject | 0 | 2 (6.7) | 2 (3.2) |
| Site terminated by sponsor | 0 | 0 | 0 |
| Study terminated by sponsor | 0 | 0 | 0 |
| Withdrawal by parent/guardian | 0 | 0 | 0 |
| Other[a] | 0 | 0 | 0 |
| Related to COVID-19 | 0 | 0 | 0 |
| Not related to COVID-19 | 0 | 0 | 0 |
| Status at last contact | 0 | 3 (10.0) | 3 (4.8) |
| Alive | 0 | 3 (10.0) | 3 (4.8) |
| Dead | 0 | 0 | 0 |

EOT: End of treatment

[a] Verbatim term for these discontinuations are provided in the listing of participants with permanent study intervention discontinuation

Note: Permanent study intervention discontinuation is defined as the discontinuation of IMP during the each treatment period (ie, randomized treatment period and OLE period).

Note: Permanent study discontinuation is defined as the study discontinuation reported in CRF "Completion of End of Study/Follow-up"

Percentages are calculated using the number of participants randomized as denominator

Current data cutoff: [redacted]20[redacted]

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16823/CSR_02/REPORT/PGM/dis_dispo_r_t_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dispo_wk52_r_t_i.rtf (29SEP2022 3:49)

## 2.2.1.2 思春期を対象とした海外試験（12 歳以上 18 歳未満）

**R668-AD-1526 試験**

R668-AD-1526 試験のランダム化された全ての被験者の内訳を表 6 に示す。

表 6 - Summary of Patient Accountability and Study Disposition in Study R668-AD-1526 – All Randomized Patients

| | | Dupilumab | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=85) | 300 mg q4w (N=84) | 200 mg or 300 mg q2w (N=82) | Combined (N=166) | Total (N=251) |
| Received study medication, n (%) | 85 (100%) | 83 (98.8%) | 82 (100%) | 165 (99.4%) | 250 (99.6%) |
| Patient randomized but not treated, n (%) | 0 | 1 (1.2%) | 0 | 1 (0.6%) | 1 (0.4%) |

| | | Dupilumab | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Placebo (N=85)** | **300 mg q4w (N=84)** | **200 mg or 300 mg q2w (N=82)** | **Combined (N=166)** | **Total (N=251)** |
| Completed the study treatment, n (%) | | | | | |
| Yes | 76 (89.4%) | 79 (94.0%) | 76 (92.7%) | 155 (93.4%) | 231 (92.0%) |
| No | 9 (10.6%) | 5 (6.0%) | 6 (7.3%) | 11 (6.6%) | 20 (8.0%) |
| Adverse event | 1 (1.2%) | 0 | 2 (2.4%) | 2 (1.2%) | 3 (1.2%) |
| Lack of efficacy | 6 (7.1%) | 0 | 0 | 0 | 6 (2.4%) |
| Protocol violation | 0 | 2 (2.4%) | 0 | 2 (1.2%) | 2 (0.8%) |
| Other | 2 (2.4%) | 3 (3.6%) | 4 (4.9%) | 7 (4.2%) | 9 (3.6%) |
| Lost to follow-up | 0 | 0 | 1 (1.2%) | 1 (0.6%) | 1 (0.4%) |
| Use of prohibited medication | 0 | 2 (2.4%) | 1 (1.2%) | 3 (1.8%) | 3 (1.2%) |
| Withdrawal by subject | 2 (2.4%) | 1 (1.2%) | 2 (2.4%) | 3 (1.8%) | 5 (2.0%) |
| Transition into another study, n (%) | | | | | |
| Yes (Transitioned in R668-AD-1434) | 69 (81.2%) | 67 (79.8%) | 65 (79.3%) | 132 (79.5%) | 201 (80.1%) |
| No | 16 (18.8%) | 17 (20.2%) | 17 (20.7%) | 34 (20.5%) | 50 (19.9%) |
| Completed Week 28 (end of study), n (%) | 1 (1.2%) | 2 (2.4%) | 1 (1.2%) | 3 (1.8%) | 4 (1.6%) |
| Ongoing, n (%) | 9 (10.6%) | 11 (13.1%) | 11 (13.4%) | 22 (13.3%) | 31 (12.4%) |
| Discontinuation from study with reason, n (%) | 6 (7.1%) | 4 (4.8%) | 5 (6.1%) | 9 (5.4%) | 15 (6.0%) |
| Adverse event | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Death | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Lack of efficacy | 3 (3.5%) | 1 (1.2%) | 0 | 1 (0.6%) | 4 (1.6%) |
| Lost to follow-up | 0 | 0 | 1 (1.2%) | 1 (0.6%) | 1 (0.4%) |
| Physician decision | 0 | 1 (1.2%) | 1 (1.2%) | 2 (1.2%) | 2 (0.8%) |
| Protocol violation | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Withdrawal by patient | 3 (3.5%) | 2 (2.4%) | 3 (3.7%) | 5 (3.0%) | 8 (3.2%) |
| Other | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Note: The percentage is based on the number of randomized patients in each treatment group as denominator.
Abbreviations: q2w = every 2 weeks; q4w = every 4 weeks.
Source: Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR Table 5, Post-text Tables 1.1.2/1 and 1.1.2/2.

**R668-AD-1434 試験**

OLE 試験（R668-AD-1434 試験）の first-step analysis での主な治験中止理由は以下のとおりであった（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 First-step analysis CSR [Section 7.2]）。

- 被験者による同意撤回：2/275 名（0.7%）
- 医師の判断：1/275 名（0.4%）
- 追跡不能：1/275 名（0.4%）

### 2.2.1.3 児童を対象とした海外試験（6 歳以上 12 歳未満）

**R668-AD-1652 試験**

R668-AD-1652 試験のランダム化された全ての被験者の内訳を表 7 に示した。

デュピルマブ 100/200 mg q2w＋TCS 群は、体重 30 kg 未満の TCS 併用下でデュピルマブ 100 mg q2w が投与された被験者（63 名）、及び体重 30 kg 以上の TCS 併用下でデュピルマブ 200 mg q2w が投与された被験者（59 名）で構成された（Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR [Table 5]）。

表 7 - Summary of Patient Accountability and Study Disposition in Study R668-AD-1652 – All Randomized Patients

| | | Dupilumab | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Placebo + TCS (N=123)** [1] | **300 mg q4w + TCS (N=122)** | **100 mg or 200 mg q2w + TCS (N=122)** | **Combined (N=244)** | **Total (N=367)** |
| Received study medication, n (%) | 121(98.4%) | 120 (98.4%) | 121 (99.2%) | 241(98.8%) | 362(98.6%) |
| Patient randomized but not treated, n (%) | 2 (1.6%) | 2 (1.6%) | 1 (0.8%) | 3 (1.2%) | 5 (1.4%) |
| Completed the study treatment, n (%) | | | | | |
| Yes | 114 (92.7%) | 118 (96.7%) | 119 (97.5%) | 237(97.1%) | 351 (95.6%) |
| No | 9 (7.3%) | 4 (3.3%) | 3 (2.5%) | 7 (2.9%) | 16 (4.4%) |
| Adverse event | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 1 (0.4%) | 2 (0.5%) |
| Lack of efficacy | 2 (1.6%) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.5%) |
| Other | 6 (4.9%) | 4 (3.3%) | 2 (1.6%) | 6 (2.5%) | 12 (3.3%) |
| Patient misstratified | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 1 (0.4%) | 1 (0.3%) |
| Patient randomized in error | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 2 (0.8%) | 3 (0.8%) |

| | | Dupilumab | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Placebo + TCS (N=123) [1]** | **300 mg q4w + TCS (N=122)** | **100 mg or 200 mg q2w + TCS (N=122)** | **Combined (N=244)** | **Total (N=367)** |
| Use of prohibited medication | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.4%) | 2 (0.5%) |
| Withdrew consent | 4 (3.3%) | 2 (1.6%) | 0 | 2 (0.8%) | 6 (1.6%) |
| Transition into another study, n (%) | | | | | |
| Yes (Transitioned in R668-AD-1434) | 117 (95.1%) | 119 (97.5%) | 117 (95.9%) | 236 (96.7%) | 353 (96.2%) |
| No | 6 (4.9%) | 3 (2.5%) | 5 (4.1%) | 8 (3.3%) | 14 (3.8%) |
| Completed Week 28 (end of study), n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ongoing, n (%) | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 1 (0.4%) | 1 (0.3%) |
| Discontinuation from study with reason, n (%) | 6 (4.9%) | 3 (2.5%) | 4 (3.3%) | 7 (2.9%) | 13 (3.5%) |
| Adverse event | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Death | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Lack of efficacy | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Lost to follow-up | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Physician decision | 0 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 2 (0.8%) | 2 (0.5%) |
| Protocol violation | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Withdrawal by subject | 5 (4.1%) | 1 (0.8%) | 2 (1.6%) | 3 (1.2%) | 8 (2.2%) |
| Other | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 2 (0.8%) | 3 (0.8%) |
| Patient randomized in error | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 2 (0.8%) | 3 (0.8%) |

[1] The placebo + TCS group consisted of patients who received q4w injections of placebo and patients who received q2w injections of placebo (in a 1:1 ratio). Patients in the q4w group did not receive matched placebo injections between the dosing intervals.
Note: The percentage is based on the number of randomized patients in each treatment group as denominator.
Abbreviations: q2w = every 2 weeks; q4w = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids.
Source: Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR Table 2.

**R668-AD-1434 試験**

OLE 試験（R668-AD-1434 試験）の second-step analysis での主な治験薬中止理由は以下のとおりであった（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Second-step analysis CSR [Table 6]）。

- 被験者による同意撤回：4/373 名（1.1%）

- 医師の判断：2/373 名（0.5%）
- AE：2/373 名（0.5%）
- 有効性の欠如：2/373 名（0.5%）
- 追跡不能：1/373 名（0.3%）
- その他：5/373 名（1.4%）

#### 2.2.1.4　乳幼児を対象とした海外試験（生後 6 か月以上 6 歳未満）

**R668-AD-1539 試験 Part B**

R668-AD-1539 試験 Part B のランダム化された全ての被験者の内訳を表 8 に示した。

デュピルマブ 200/300 mg q4w＋TCS 群は、体重 5 kg 以上 15 kg 未満の TCS 併用下でデュピルマブ 200 mg q4w が投与された被験者（26 名）、及び体重 15 kg 以上 30 kg 未満の TCS 併用下でデュピルマブ 300 mg q4w が投与された被験者（57 名）で構成された（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR [Table 7]）。

表 8 - Summary of Patient Disposition in Study R668-AD-1539 Part B – All Randomized Patients

| | Placebo + TCS (N=79) | Dupilumab 200/300mg q4w + TCS (N=83) | Total (N=162) |
|---|---|---|---|
| Received study medication, n (%) | 78 (98.7%) | 83 (100%) | 161 (99.4%) |
| Patient randomized but not treated, n (%) | 1 (1.3%) | 0 | 1 (0.6%) |
| Completed the study treatment, n (%) | | | |
| Yes | 75 (94.9%) | 82 (98.8%) | 157 (96.9%) |
| No | 3 (3.8%) | 1 (1.2%) | 4 (2.5%) |
| Adverse event | 0 | 1 (1.2%) | 1 (0.6%) |
| Withdrawal of consent by the Subject | 1 (1.3%) | 0 | 1 (0.6%) |
| Lost to follow-up | 1 (1.3%) | 0 | 1 (0.6%) |
| Other | 1 (1.3%) | 0 | 1 (0.6%) |
| Subject started systemic corticosteroid and had to withdraw study IP | 1 (1.3%) | 0 | 1 (0.6%) |
| Transition into another study, n (%) | | | |
| Yes | 75 (94.9%) | 81 (97.6%) | 156 (96.3%) |
| R668-AD-1434 | 75 (94.9%) | 81 (97.6%) | 156 (96.3%) |
| No | 4 (5.1%) | 2 (2.4%) | 6 (3.7%) |
| Completed Week 28 (end of study), n (%) | 1 (1.3%) | 1 (1.2%) | 2 (1.2%) |
| Ongoing, n (%) | 0 | 1 (1.2%) | 1 (0.6%) |
| Discontinuation from study with reason, n (%) | 3 (3.8%) | 0 | 3 (1.9%) |
| Noncompliance with protocol by the subject | 0 | 0 | 0 |
| Adverse event | 0 | 0 | 0 |
| Lack of efficacy | 0 | 0 | 0 |
| Decision by the Investigator / Sponsor | 0 | 0 | 0 |
| Withdrawal of consent by the subject | 1 (1.3%) | 0 | 1 (0.6%) |
| Lost to follow-up | 1 (1.3%) | 0 | 1 (0.6%) |
| Death | 0 | 0 | 0 |
| Other | 1 (1.3%) | 0 | 1 (0.6%) |
| Patient randomized in error | 1 (1.3%) | 0 | 1 (0.6%) |

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; IP = investigational product; q4w = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroids.
The percentage is based on the number of randomized patients in each treatment group as denominator.
No subjects discontinued study treatment due to COVID-19.
Source: Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR Table 3 and Table 4.

**R668-AD-1434 試験**

OLE 試験（R668-AD-1434 試験）の third-step analysis では、データカットオフ日（2021 年 7 月 31 日）までに 13/180 名（7.2%）が治験を中止した。主な治験中止理由は以下のとおりであった（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Third-step analysis CSR [Table 6]）。

- 被験者による同意撤回：10/180 名（5.6%）
- AE：1/180 名（0.6%）
- 有効性の欠如：1/180 名（0.6%）
- 追跡不能：1/180 名（0.6%）

## 2.2.2 曝露状況

### 2.2.2.1 日本人小児を対象とした国内試験（生後 6 か月以上 18 歳未満）

**EFC16823 試験**

ランダム化され、治験薬を投与された被験者（62 名）のうち、60 名（デュピルマブ群：28 名、プラセボ群：32 名）がランダム化投与期間を完了して OLE 期間に移行し、2 名（いずれもデュピルマブ群）がランダム化投与期間中に治験薬投与を中止したために OLE 期間に移行しなかった（2.2.1.1 項）。

**ランダム化投与期間：**

SAF における 16 週間のランダム化投与期間中の治験薬曝露期間の平均値（SD）は、投与群間で同程度であった（デュピルマブ群：107.4［21.3］日、プラセボ群：112.1［5.0］日）。両投与群において、ほとんどの被験者（86.7%以上）が治験薬を 16 週以上投与された（表 9）。

表 9 - Extent of Exposure to Investigational Medicinal Product during the Randomized Treatment Period in Study EFC16823 - Safety Population

| | Placebo (N=32) | Dupilumab (N=30) |
|---|---|---|
| Cumulative duration of treatment exposure (participant years) | 9.8 | 8.8 |
| Duration of IMP exposure (days) | | |
| Number | 32 | 30 |
| Mean (SD) | 112.1 (5.0) | 107.4 (21.3) |
| Median | 113.0 | 113.0 |
| Min ; Max | 85 ; 115 | 29 ; 118 |
| Duration of IMP exposure by category [n(%)] | | |
| ≥4 and <8 weeks | 0 | 2 (6.7) |
| ≥12 and <16 weeks | 2 (6.3) | 2 (6.7) |
| ≥ 16 weeks | 30 (93.8) | 26 (86.7) |

IMP: Investigational medicinal product

Note: Percentages are calculated using the number of participants in the Safety population with a non-missing duration of exposure as denominator

Duration of IMP exposure is defined as: q2w dosing: (last IMP administration date in the randomized treatment period - first IMP administration date + 1) + 14 days; q4w dosing: (last IMP administration date in the randomized treatment period - first IMP administration date + 1) + 28 days; regardless of unplanned intermittent discontinuations.

Current data cutoff: [redacted]20[redacted]

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16823/CSR 01/REPORT/PGM/cdc exposure s t i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_exposure_imp_s_t_i.rtf (29MAR2022 9:57)

**Week 24 までのデュピルマブ曝露期間：**

SAF におけるデュピルマブ曝露期間中のデュピルマブへの曝露期間の平均値（SD）は、全体で 125.0（56.8）日（デュピルマブ／デュピルマブ群：175.4［40.5］日、プラセボ／デュピルマブ群：77.8［7.7］日）であった。デュピルマブ／デュピルマブ群でデュピルマブへの曝露期間が 24 週以上であった被験者は 27 名（90.0%）であったのに対し、プラセボ／デュピルマブ群では 0 名であった（表 10）。

表 10 - Extent of Exposure to Dupilumab during the Dupilumab Exposure Period up to Week 24 in Study EFC16823 - Safety Population

| | Placebo/ Dupilumab (N=32) | Dupilumab/ Dupilumab (N=30) | ALL (N=62) |
|---|---|---|---|
| Cumulative duration of treatment exposure (participant years) | 6.8 | 14.4 | 21.2 |
| Duration of dupilumab exposure (days) | | | |
| Number | 32 | 30 | 62 |
| Mean (SD) | 77.8 (7.7) | 175.4 (40.5) | 125.0 (56.8) |
| Median | 73.0 | 183.0 | 86.5 |
| Min ; Max | 71 ; 97 | 29 ; 198 | 29 ; 198 |
| Duration of dupilumab exposure by category [n(%)] | | | |
| ≥4 and <8 weeks | 0 | 2 (6.7) | 2 (3.2) |
| ≥8 and <12 weeks | 20 (62.5) | 0 | 20 (32.3) |
| ≥12 and <16 weeks | 12 (37.5) | 0 | 12 (19.4) |
| ≥20 and <24 weeks | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| ≥ 24 weeks | 0 | 27 (90.0) | 27 (43.5) |

Note: Percentages are calculated using the number of participants in the Safety population with a non-missing duration of exposure as denominator

Duration of dupilumab exposure is defined as: q2w dosing: (last dupilumab administration date - first dupilumab administration date + 1) + 14 days; q4w dosing: (last dupilumab administration date - first dupilumab administration date + 1) + 28 days; regardless of unplanned intermittent discontinuations

Note: Participants who never received Dupilumab were excluded from this analysis.

Current data cutoff: [redacted]20[redacted]

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16823/CSR 01/REPORT/PGM/cdc exposure s t i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_exposure_dupi_s_t_i.rtf (29MAR2022 9:57)

**Week 52 までのデュピルマブ曝露期間：**

SAF におけるデュピルマブ曝露期間中のデュピルマブへの曝露期間の平均値（SD）は、全体で 309.4（78.3）日（デュピルマブ／デュピルマブ群：351.4［96.2］日、プラセボ／デュピルマブ群：270.0［9.9］日）であった。デュピルマブへの曝露期間が 52 週以上であった被験者は、全体で 27 名（43.5%）（デュピルマブ／デュピルマブ群：27 名［90.0%］、プラセボ／デュピルマブ群：0 名［0%］）であった（表 11）。

表 11 - Extent of Exposure to Dupilumab during the Dupilumab Exposure Period up to Week 52 in Study EFC16823 - Safety Population

| | Placebo/ Dupilumab (N=32) | Dupilumab/ Dupilumab (N=30) | ALL (N=62) |
|---|---|---|---|
| Cumulative duration of treatment exposure (participant years) | 23.7 | 28.9 | 52.5 |
| Duration of dupilumab exposure (days) | | | |
| Number | 32 | 30 | 62 |

| | Placebo/ Dupilumab (N=32) | Dupilumab/ Dupilumab (N=30) | ALL (N=62) |
|---|---|---|---|
| Mean (SD) | 270.0 (9.9) | 351.4 (96.2) | 309.4 (78.3) |
| Median | 267.0 | 379.0 | 282.0 |
| Min ; Max | 250 ; 284 | 29 ; 394 | 29 ; 394 |
| Duration of dupilumab exposure by category [n(%)] | | | |
| ≥4 and <8 weeks | 0 | 2 (6.7) | 2 (3.2) |
| ≥24 and <28 weeks | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| ≥32 and <36 weeks | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| ≥36 and <40 weeks | 20 (62.5) | 0 | 20 (32.3) |
| ≥40 and <44 weeks | 11 (34.4) | 0 | 11 (17.7) |
| ≥ 52 weeks | 0 | 27 (90.0) | 27 (43.5) |

Note: Percentages are calculated using the number of participants in the Safety population with a non-missing duration of exposure as denominator

Duration of dupilumab exposure is defined as: q2w dosing: (last dupilumab administration date - first dupilumab administration date + 1) + 14 days; q4w dosing: (last dupilumab administration date - first dupilumab administration date + 1) + 28 days; regardless of unplanned intermittent discontinuations

Note: Participants who never received Dupilumab were excluded from this analysis.

Note: For duration of dupilumab exposure, there was no patient with ≥8 and <24 weeks, ≥28 and <32 weeks, and ≥44 and <52 weeks.

Current data cutoff: [redacted]20[redacted]

Source: Module 5.3.5.1 EFC16823 Second-step analysis CSR Table 16

### 2.2.2.2 思春期を対象とした海外試験（12 歳以上 18 歳未満）

12 歳以上 18 歳未満の思春期 AD 患者を対象とした 3 試験の曝露データを併合し、デュピルマブの投与期間別及び投与回数別に表 12 に示す。

本申請に含まれる個々の試験のデータカットオフ日時点で、合計 315 名がデュピルマブを 1 回以上投与された。このうち、246 名（78.1%）が 16 週以上の投与を完了し、35 名（11.1%）が 52 週間以上の投与を完了し、27 名（8.6%）が 104 週間以上の投与を完了していた。デュピルマブ投与被験者はデュピルマブを次のうち一つ以上の用法・用量で投与された：2 mg/kg qw、4 mg/kg qw、300 mg q4w、200 mg q2w 又は 300 mg q2w。被験者の大多数では、累積投与期間は 4～26 週間であった（表 12）。

データカットオフ日時点で、思春期を対象とした 3 試験におけるデュピルマブ投与被験者全体では、デュピルマブの累積投与回数の平均値（SD）は 19.3（27.25）回で、投与期間の平均値（SD）は 32.4（28.92）週であった。デュピルマブを 16 回以上投与された被験者は 80 名（25.4%）で、100 回以上投与された被験者は 17 名（5.4%）であった（表 12）。

表 12 - Summary of Study Drug Administration (Cumulative) and Duration of Treatment in Adolescent Patients – SAF

| | Dupilumab | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Exposure Characteristics** | **2 mg/kg qw (N = 21)** | **4 mg/kg qw (N = 22)** | **300 mg q4w (N = 284)** | **200 mg q2w (N = 86)** | **300 mg q2w (N = 89)** | **All Combined [3] (N = 315)** |
| Number of treated patients [1] | 21 | 22 | 284 | 86 | 89 | 315 |
| Number of study doses administered | | | | | | |
| Mean (SD) | 74.4 (39.53) | 73.0 (34.61) | 5.0 (4.12) | 8.6 (5.23) | 8.0 (5.30) | 19.3 (27.25) |
| Q1 | 56.0 | 58.0 | 1.0 | 4.0 | 3.0 | 6.0 |
| Median | 93.0 | 81.0 | 4.0 | 9.0 | 9.0 | 11.0 |
| Q3 | 108.0 | 100.0 | 9.0 | 10.0 | 11.0 | 16.0 |
| Min-Max | 5:109 | 1:109 | 1:18 | 1:23 | 1:22 | 1:113 |
| Number of doses administered, cumulative, n (%) | | | | | | |
| ≥1 | 21 (100%) | 22 (100%) | 284(100%) | 86 (100%) | 89 (100%) | 315 (100%) |
| ≥4 | 21 (100%) | 21 (95.5%) | 148 (52.1%) | 70 (81.4%) | 66 (74.2%) | 275 (87.3%) |
| ≥8 | 17 (81.0%) | 19 (86.4%) | 80 (28.2%) | 55 (64.0%) | 49 (55.1%) | 226 (71.7%) |
| ≥12 | 17 (81.0%) | 19 (86.4%) | 25 (8.8%) | 17 (19.8%) | 20 (22.5%) | 144 (45.7%) |
| ≥16 | 17 (81.0%) | 19 (86.4%) | 1 (0.4%) | 10 (11.6%) | 9 (10.1%) | 80 (25.4%) |
| ≥24 | 17 (81.0%) | 18 (81.8%) | 0 | 0 | 0 | 36 (11.4%) |
| ≥48 | 16 (76.2%) | 18 (81.8%) | 0 | 0 | 0 | 34 (10.8%) |
| ≥52 | 16 (76.2%) | 18 (81.8%) | 0 | 0 | 0 | 34 (10.8%) |
| ≥76 | 14 (66.7%) | 15 (68.2%) | 0 | 0 | 0 | 29 (9.2%) |
| ≥100 | 8 (38.1%) | 6 (27.3%) | 0 | 0 | 0 | 17 (5.4%) |
| ≥124 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| | Dupilumab | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Exposure Characteristics** | **2 mg/kg qw (N = 21)** | **4 mg/kg qw (N = 22)** | **300 mg q4w (N = 284)** | **200 mg q2w (N = 86)** | **300 mg q2w (N = 89)** | **All Combined [3] (N = 315)** |
| ≥148 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Summary of treatment duration [2] (weeks) | | | | | | |
| N | 21 | 22 | 284 | 86 | 89 | 315 |
| Mean (SD) | 75.4 (39.91) | 75.4 (35.74) | 14.4 (9.52) | 16.3 (9.99) | 15.4 (10.03) | 32.4 (28.92) |
| Q1 | 57.1 | 58.0 | 4.1 | 8.0 | 7.6 | 16.0 |
| Median | 93.3 | 90.6 | 15.9 | 16.0 | 15.9 | 24.0 |
| Q3 | 108.7 | 101.3 | 20.1 | 19.9 | 20.1 | 37.0 |
| Min-Max | 5:109 | 1:109 | 2:52 | 2:44 | 2:42 | 1:125 |
| Treatment duration [2] (weeks) cumulative, n (%) | | | | | | |
| ≥1 week | 21 (100%) | 22 (100%) | 284 (100%) | 86 (100%) | 89 (100%) | 315 (100%) |
| ≥4 weeks | 21 (100%) | 21 (95.5%) | 271 (95.4%) | 81 (94.2%) | 75 (84.3%) | 313 (99.4%) |
| ≥8 weeks | 17 (81.0%) | 19 (86.4%) | 193 (68.0%) | 67 (77.9%) | 65 (73.0%) | 288 (91.4%) |
| ≥12 weeks | 17 (81.0%) | 19 (86.4%) | 168 (59.2%) | 58 (67.4%) | 55 (61.8%) | 265 (84.1%) |
| ≥16 weeks | 17 (81.0%) | 19 (86.4%) | 137 (48.2%) | 47 (54.7%) | 44 (49.4%) | 246 (78.1%) |
| ≥26 weeks | 17 (81.0%) | 18 (81.8%) | 34 (12.0%) | 13 (15.1%) | 16 (18.0%) | 141 (44.8%) |
| ≥39 weeks | 16 (76.2%) | 18 (81.8%) | 4 (1.4%) | 5 (5.8%) | 2 (2.2%) | 73 (23.2%) |
| ≥52 weeks | 16 (76.2%) | 18 (81.8%) | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 35 (11.1%) [4] |
| ≥78 weeks | 14 (66.7%) | 15 (68.2%) | 0 | 0 | 0 | 29 (9.2%) |
| ≥104 weeks | 7 (33.3%) | 4 (18.2%) | 0 | 0 | 0 | 27 (8.6%) |
| ≥130 weeks | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

[1] Including a total of 3 studies: R668-AD-1412, R668-AD-1526, and R668-AD-1434.
[2] Treatment duration is calculated as sum of treatment duration to dupilumab for each dose regimen in each individual study.

[3] Patients received at least 1 dupilumab dose in 1 of the studies were included in this column and counted only once. The duration of treatment exposure to dupilumab dose for a patient who entered study R668-AD-1434 was calculated as the sum of duration of treatment exposure to dupilumab in the previous study plus duration of treatment exposure to dupilumab in the OLE study. The 315 patients include all patients who received at least 1 dose of dupilumab in either the parent study or the OLE study: 234 patients from R668-AD-1526 (16 patients in the placebo group did not rollover to the OLE study), 43 patients from R668-AD-1412 (40 adolescent patients and 3 patients who turned 12 years of age at the time rolling over to the OLE study), 11 adolescent patients from Part A of R668-AD-1607 (phase 1 study) and 27 adolescent patients from Part B of R668-AD-1607.
[4] These are 34 patients from parent study R668-AD-1412 and 1 patient from parent study R668-AD-1526 who all rolled over in OLE study R668-AD-1434.
Abbreviations: OLE = open-label extension; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; qw = once weekly; q2w = every 2 weeks; q4w = every 4 weeks; SAF = safety analysis set; SD = standard deviation.
Source:/home/fan.xu/sasdata/Data/Production/BDM/R668/R668-AD/R668-AD/R668-AD-sBLA_ado/Exposure_pool/Analysis_CSR/Programs/TFL/Generated/T_expo_takn_05020101.sas (fan.xu 27APR2022 14:36 SAS Linux 9.4),
/home/fan.xu/sasdata/Data/Production/BDM/R668/R668-AD/R668-AD/R668-AD-sBLA_ado/Exposure_pool/Analysis_CSR/Programs/TFL/Generated/T_expo_durn_05020201.sas (fan.xu 27APR2022 14:36 SAS Linux 9.4).

### 2.2.2.3 児童を対象とした海外試験（6 歳以上 12 歳未満）

6 歳以上 12 歳未満の児童 AD 患者を対象とした 3 試験の曝露データを併合し、デュピルマブの投与期間別及び投与回数別に表 13 に示す。

本申請に含まれる個々の試験のデータカットオフ日時点で、合計 391 名がデュピルマブを 1 回以上投与された。このうち、351 名（89.8%）が 16 週以上の投与を完了し、101 名（25.8%）が 52 週間以上の投与を完了し、25 名（6.4%）が 104 週間以上の投与を完了していた。デュピルマブ投与被験者はデュピルマブを次のうち一つ以上の用法・用量で投与された：2 mg/kg qw、4 mg/kg qw、300 mg q4w、100 mg q2w 又は 200 mg q2w。被験者の大多数では、累積投与期間は 4～26 週間であった（表 13）。

データカットオフ日時点で、児童を対象とした 3 試験におけるデュピルマブ投与被験者全体では、デュピルマブの累積投与回数の平均値（SD）は 19.8（27.01）回で、投与期間の平均値（SD）は 44.0（35.71）週であった。デュピルマブを 16 回以上投与された被験者は 140 名（35.8%）で、100 回以上投与された被験者は 21 名（5.4%）であった（表 13）。

表 13 - Summary of Study Drug Administration (Cumulative) and Duration of Treatment in Children aged ≥6 to <12 Years from All Studies - SAF

| | Dupilumab | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Exposure Characteristics** | **2 mg/kg qw (N = 18)** | **4 mg/kg qw (N = 19)** | **300 mg q4w (N = 371)** | **100 mg q2w (N = 63)** | **200 mg q2w (N = 59)** | **All Combined [3] (N = 391)** |
| Number of treated patients [1] | 18 | 19 | 371 | 63 | 59 | 391 |
| Number of study drug administered | | | | | | |
| Mean (SD) | 76.1 (24.88) | 72.7 (33.49) | 6.7 (4.29) | 8.9 (0.39) | 8.8 (0.95) | 19.8 (27.01) |
| Q1 | 57.0 | 57.0 | 4.0 | 9.0 | 9.0 | 8.0 |
| Median | 85.0 | 89.0 | 6.0 | 9.0 | 9.0 | 13.0 |
| Q3 | 93.0 | 96.0 | 9.0 | 9.0 | 9.0 | 18.0 |
| Min-Max | 5 : 105 | 5 : 101 | 1 : 22 | 7 : 9 | 2 : 9 | 1 : 141 |
| Number of drug administered, cumulative, n (%) | | | | | | |
| ≥1 | 18 (100%) | 19 (100%) | 371 (100%) | 63 (100%) | 59 (100%) | 391 (100%) |
| ≥4 | 18 (100%) | 19 (100%) | 286 (77.1%) | 63 (100%) | 58 (98.3%) | 360 (92.1%) |
| ≥8 | 17 (94.4%) | 16 (84.2%) | 134 (36.1%) | 61 (96.8%) | 57 (96.6%) | 301 (77.0%) |
| ≥12 | 17 (94.4%) | 16 (84.2%) | 64 (17.3%) | 0 | 0 | 217 (55.5%) |
| ≥16 | 17 (94.4%) | 16 (84.2%) | 9 (2.4%) | 0 | 0 | 140 (35.8%) |
| ≥24 | 17 (94.4%) | 16 (84.2%) | 0 | 0 | 0 | 47 (12.0%) |
| ≥48 | 17 (94.4%) | 16 (84.2%) | 0 | 0 | 0 | 33 (8.4%) |
| ≥52 | 17 (94.4%) | 16 (84.2%) | 0 | 0 | 0 | 33 (8.4%) |
| ≥76 | 11 (61.1%) | 13 (68.4%) | 0 | 0 | 0 | 24 (6.1%) |
| ≥100 | 3 (16.7%) | 2 (10.5%) | 0 | 0 | 0 | 21 (5.4%) |
| ≥124 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 (2.0%) |

| | Dupilumab | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Exposure Characteristics** | **2 mg/kg qw (N = 18)** | **4 mg/kg qw (N = 19)** | **300 mg q4w (N = 371)** | **100 mg q2w (N = 63)** | **200 mg q2w (N = 59)** | **All Combined [3] (N = 391)** |
| ≥148 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Summary of treatment duration [2] (weeks) | | | | | | |
| Mean (SD) | 78.4 (26.64) | 73.9 (34.21) | 25.9 (16.80) | 15.8 (0.83) | 15.8 (1.91) | 44.0 (35.71) |
| Q1 | 57.0 | 56.9 | 15.9 | 15.9 | 15.9 | 20.4 |
| Median | 85.4 | 93.0 | 23.9 | 16.0 | 16.0 | 39.9 |
| Q3 | 94.0 | 97.1 | 36.1 | 16.1 | 16.1 | 52.0 |
| Min-Max | 5 : 109 | 5 : 102 | 3 : 88 | 11 : 17 | 2 : 17 | 4 : 193 |
| Treatment duration [2] (weeks) cumulative, n (%) | | | | | | |
| ≥1 week | 18 (100%) | 19 (100%) | 371 (100%) | 63 (100%) | 59 (100%) | 391 (100%) |
| ≥4 weeks | 18 (100%) | 19 (100%) | 364 (98.1%) | 63 (100%) | 58 (98.3%) | 391 (100%) |
| ≥8 weeks | 17 (94.4%) | 16 (84.2%) | 306 (82.5%) | 63 (100%) | 58 (98.3%) | 366 (93.6%) |
| ≥12 weeks | 17 (94.4%) | 16 (84.2%) | 291 (78.4%) | 62 (98.4%) | 58 (98.3%) | 356 (91.0%) |
| ≥16 weeks | 17 (94.4%) | 16 (84.2%) | 276 (74.4%) | 47 (74.6%) | 44 (74.6%) | 351 (89.8%) |
| ≥26 weeks | 17 (94.4%) | 16 (84.2%) | 175 (47.2%) | 0 | 0 | 273 (69.8%) |
| ≥39 weeks | 17 (94.4%) | 16 (84.2%) | 85 (22.9%) | 0 | 0 | 200 (51.2%) |
| ≥52 weeks | 17 (94.4%) | 16 (84.2%) | 28 (7.5%) | 0 | 0 | 101 (25.8%) |
| ≥78 weeks | 11 (61.1%) | 11 (57.9%) | 5 (1.3%) | 0 | 0 | 28 (7.2%) |
| ≥104 weeks | 4 (22.2%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 25 (6.4%) |
| ≥130 weeks | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 21 (5.4%) |

[1] Including a total of 3 studies: R668-AD-1652, R668-AD-1412, and R668-AD-1434.
[2] Treatment duration is calculated as sum of treatment exposure to dupilumab for each dose regimen in each individual study.
[3] Patients who received at least 1 dupilumab dose in 1 of the studies were included in this column and counted only once. The duration of treatment exposure to a given dupilumab dose for a patient who entered study R668-AD-1434 was calculated as the sum of duration of treatment exposure to dupilumab in the previous study plus duration of treatment exposure to dupilumab in the OLE study. The 391 patients include all patients who received at least 1 dose of dupilumab in either the parent study or the OLE study: 354 patients from R668-AD-1652 (6 patients in the placebo + TCS group did not rollover to the OLE study) and 37 patients from R668-AD-1412.

2.7.4 臨床的安全性の概要（小児アトピー性皮膚炎）
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）
Abbreviations: OLE = open-label extension; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; qw = once weekly; q2w = every 2 weeks; q4w = every 4 weeks; SAF = safety analysis set; SD = standard deviation.
Source: R668 AD-1652 Primary analysis CSR Table 54 and Table 55, R668 AD-1434 Second-step analysis CSR Table 19 and Table 20, and R668 AD-1412 CSR Table 34.

### 2.2.2.4 乳幼児を対象とした海外試験（生後 6 か月以上 6 歳未満）

生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児 AD 患者を対象とした試験の曝露データを併合し、デュピルマブの投与期間別及び投与回数別に表 14 に示す。

本申請に含まれる個々の試験のデータカットオフ日時点で、合計 193 名がデュピルマブを 1 回以上投与された。このうち、164 名（85.0%）が 16 週以上の投与を完了し、31 名（16.1%）が 52 週間以上の投与を完了し、22 名（11.4%）が 104 週間以上の投与を完了していた。デュピルマブ投与被験者はデュピルマブを次のうち一つ以上の用法・用量で投与された：3 mg/kg 単回投与若しくは qw、6 mg/kg 単回投与若しくは qw、200/300 mg q2w、又は 200/300 mg q4w。被験者の大多数（133/193 名、68.9%）では、累積投与期間は 16～52 週間であった（表 14）。

データカットオフ日時点で、乳幼児を対象とした試験におけるデュピルマブ投与被験者全体では、デュピルマブの累積投与回数の平均値（SD）は 19.8（32.37）回であった。予測されたとおり、投与回数の平均値は用法・用量によって異なり、また、それぞれの治験が実施された日数にも関係していた。投与回数が最も多かったのは 3 mg/kg 単回投与又は qw（平均 69.4 回）で、最も少なかったのは 200/300 mg q4w（平均 7.3 回）であった。全体として、デュピルマブを 16 回以上投与された被験者は 33 名（17.1%）で、100 回以上投与された被験者は 10 名（5.2%）であった。投与期間の平均値（SD）は 41.8（40.65）週であった（表 14）。

表 14 - Summary of Study Drug Administration (Cumulative) and Duration of Treatment in Children Aged ≥6 Months to <6 Years from all Studies (Pooled) - SAF

| | Dupilumab | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Exposure Characteristics** | **3 mg/kg single dose or 3 mg/kg qw (N=20)** | **6 mg/kg single dose or 6 mg/kg qw (N=20)** | **200/300 mg q2w (N=8)** | **200/300 mg q4w (N=179)** | **All Combined [3] (N=193)** |
| Number of treated patients [1] | 20 | 20 | 8 | 179 | 193 |
| Summary of number of study drug injections administered | | | | | |
| Mean (SD) | 69.4 (45.28) | 49.7 (38.10) | 16.4 (20.21) | 7.3 (4.83) | 19.8 (32.37) |
| Q1 | 28.5 | 13.0 | 4.0 | 5.0 | 5.0 |
| Median | 81.0 | 46.0 | 7.5 | 7.0 | 7.0 |
| Q3 | 106.0 | 74.0 | 23.0 | 9.0 | 11.0 |
| Min : Max | 1 : 139 | 1 : 116 | 1 : 61 | 1 : 50 | 1 : 145 |
| Number of study drug administered cumulative, n(%) | | | | | |
| ≥1 | 20 (100%) | 20 (100%) | 8 (100%) | 179 (100%) | 193 (100%) |
| ≥4 | 17 (85.0%) | 18 (90.0%) | 6 (75.0%) | 157 (87.7%) | 170 (88.1%) |
| ≥8 | 16 (80.0%) | 17 (85.0%) | 4 (50.0%) | 73 (40.8%) | 92 (47.7%) |
| ≥12 | 16 (80.0%) | 16 (80.0%) | 3 (37.5%) | 17 (9.5%) | 43 (22.3%) |
| ≥16 | 16 (80.0%) | 14 (70.0%) | 3 (37.5%) | 6 (3.4%) | 33 (17.1%) |
| ≥24 | 15 (75.0%) | 14 (70.0%) | 2 (25.0%) | 2 (1.1%) | 32 (16.6%) |
| ≥48 | 14 (70.0%) | 10 (50.0%) | 1 (12.5%) | 1 (0.6%) | 28 (14.5%) |
| ≥52 | 14 (70.0%) | 9 (45.0%) | 1 (12.5%) | 0 | 28 (14.5%) |
| ≥76 | 11 (55.0%) | 5 (25.0%) | 0 | 0 | 20 (10.4%) |

| | Dupilumab | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Exposure Characteristics** | **3 mg/kg single dose or 3 mg/kg qw (N=20)** | **6 mg/kg single dose or 6 mg/kg qw (N=20)** | **200/300 mg q2w (N=8)** | **200/300 mg q4w (N=179)** | **All Combined [3] (N=193)** |
| ≥100 | 6 (30.0%) | 3 (15.0%) | 0 | 0 | 10 (5.2%) |
| ≥124 | 2 (10.0%) | 0 | 0 | 0 | 6 (3.1%) |
| ≥148 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Summary of treatment duration [2] (weeks) | | | | | |
| Mean (SD) | 73.7 (47.12) | 52.1 (38.28) | 35.0 (41.19) | 29.5 (16.77) | 41.8 (40.65) |
| Q1 | 36.2 | 18.1 | 9.0 | 20.0 | 20.0 |
| Median | 86.6 | 48.5 | 18.2 | 27.9 | 28.1 |
| Q3 | 110.9 | 78.9 | 50.6 | 36.3 | 43.7 |
| Min : Max | 1 : 141 | 1 : 119 | 2 : 122 | 4 : 113 | 1 : 183 |
| Treatment duration [2] (weeks) cumulative, n(%) | | | | | |
| ≥1 week | 20 (100%) | 20 (100%) | 8 (100%) | 179 (100%) | 193 (100%) |
| ≥4 weeks | 17 (85.0%) | 18 (90.0%) | 7 (87.5%) | 179 (100%) | 189 (97.9%) |
| ≥8 weeks | 16 (80.0%) | 17 (85.0%) | 6 (75.0%) | 170 (95.0%) | 181 (93.8%) |
| ≥12 weeks | 16 (80.0%) | 17 (85.0%) | 6 (75.0%) | 164 (91.6%) | 175 (90.7%) |
| ≥16 weeks | 16 (80.0%) | 15 (75.0%) | 5 (62.5%) | 153 (85.5%) | 164 (85.0%) |
| ≥26 weeks | 15 (75.0%) | 14 (70.0%) | 3 (37.5%) | 94 (52.5%) | 109 (56.5%) |
| ≥52 weeks | 15 (75.0%) | 10 (50.0%) | 2 (25.0%) | 8 (4.5%) | 31 (16.1%) |
| ≥78 weeks | 12 (60.0%) | 5 (25.0%) | 1 (12.5%) | 4 (2.2%) | 26 (13.5%) |
| ≥104 weeks | 7 (35.0%) | 3 (15.0%) | 1 (12.5%) | 2 (1.1%) | 22 (11.4%) |
| >=130 weeks | 1 (5.0%) | 0 | 0 | 0 | 16 (8.3%) |

| | Dupilumab | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Exposure Characteristics** | **3 mg/kg single dose or 3 mg/kg qw (N=20)** | **6 mg/kg single dose or 6 mg/kg qw (N=20)** | **200/300 mg q2w (N=8)** | **200/300 mg q4w (N=179)** | **All Combined [3] (N=193)** |
| Treatment duration [2] (weeks) by category, n(%) | | | | | |
| <1 week | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1-<4 weeks | 3 (15.0%) | 2 (10.0%) | 1 (12.5%) | 0 | 4 (2.1%) |
| 4-<8 weeks | 1 (5.0%) | 1 (5.0%) | 1 (12.5%) | 9 (5.0%) | 8 (4.1%) |
| 8-<12 weeks | 0 | 0 | 0 | 6 (3.4%) | 6 (3.1%) |
| 12-<16 weeks | 0 | 2 (10.0%) | 1 (12.5%) | 11 (6.1%) | 11 (5.7%) |
| 16-<26 weeks | 1 (5.0%) | 1 (5.0%) | 2 (25.0%) | 59 (33.0%) | 55 (28.5%) |
| 26-<52 weeks | 0 | 4 (20.0%) | 1 (12.5%) | 86 (48.0%) | 78 (40.4%) |
| 52-<78 weeks | 3 (15.0%) | 5 (25.0%) | 1 (12.5%) | 4 (2.2%) | 5 (2.6%) |
| 78-<104 weeks | 5 (25.0%) | 2 (10.0%) | 0 | 2 (1.1%) | 4 (2.1%) |
| 104-<130 weeks | 6 (30.0%) | 3 (15.0%) | 1 (12.5%) | 2 (1.1%) | 6 (3.1%) |
| ≥130 weeks | 1 (5.0%) | 0 | 0 | 0 | 16 (8.3%) |

[1] Includes the studies R668-AD-1539 Part A, R668-AD-1539 Part B, and R668-AD-1434. The 193 patients include all patients who received at least 1 dose of dupilumab in R668-AD-1539 Part A, R668-AD-1539 Part B or the OLE study: 153/161 patients from R668-AD-1539 Part B (4 patients in the placebo + TCS group did not rollover to the OLE study) and 40 patients from R668-AD-1539 Part A.
[2] Treatment duration is calculated as sum of treatment exposure to dupilumab for each dose regimen in each individual study.
[3] Patients who received at least 1 dupilumab dose in 1 of the studies were included in this column and counted only once. The duration of treatment exposure to dupilumab for a patient who entered study R668-AD-1434 OLE was calculated as the sum of the duration of treatment exposure to dupilumab in the previous study plus the duration of treatment exposure to dupilumab in the OLE study.
Abbreviations: OLE = open-label extension; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; q2w = every 2 weeks; q4w = every 4 weeks; qw = once weekly; SAF = safety analysis set; SD = standard deviation; TCS = topical corticosteroid.
Source: R668-AD-1539 Part A CSR Table 10, R668-AD-1539 Part B CSR Table 13 and Table 14, and R668-AD-1434 Third-step analysis CSR Table 23 and Table 24.

## 2.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

人口統計学的特性、ベースラインの疾患特性、前治療薬及び併用薬、既往歴及び合併症、救済治療の実施並びに治療の遵守について、Module 2.7.3 [2 項]に要約した。

# 3　有害事象

## 3.1　有害事象の解析

本項では、4 つの第 3 相臨床試験（EFC16823 試験、R668-AD-1526 試験、R668-AD-1652 試験及び R668-AD-1539 試験 Part B）及び OLE 試験である R668-AD-1434 試験の結果を示す。R668-AD-1412 試験（6 歳以上 18 歳未満、喘息承認申請資料 Module 5.3.5.4）及び R668-AD-1539 試験 Part A（生後 6 か月以上 6 歳未満、Module 5.3.5.1）の情報については、個々の CSR を参照のこと。

### 3.1.1　有害事象の概観

#### 3.1.1.1　日本人小児を対象とした国内試験（生後 6 か月以上 18 歳未満）

**EFC16823 試験**

**ランダム化投与期間：**

TEAE の発現割合は、デュピルマブ群とプラセボ群で同程度であった（それぞれ 63.3%及び 59.4%）（表 15）。治験薬投与下で発現した SAE は、デュピルマブ群で 1 名（3.3%）、プラセボ群で 1 名（3.1%）に認められた。これらの SAE はいずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR [Section 5.2.1]）。本治験中の死亡は認められなかった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE（治験担当医師による因果関係判定）の発現割合は、デュピルマブ群でプラセボ群より高かった（それぞれ 16.7%［5/30 名］及び 9.4%［3/32 名］）。TEAE により治験薬投与を中止した被験者は認められなかった。治験薬投与下で発現した AESI は認められなかった。治験薬投与下で発現した特定 AE グループ事象の発現割合は、デュピルマブ群でプラセボ群より高かった（それぞれ 26.7%及び 9.4%）。

表 15 - Overview of Adverse Event Profile: Treatment-emergent Adverse Events by Treatment Group during the Randomized Treatment Period in Study EFC16823 - Safety Population

| n (%) | Placebo (N=32) | Dupilumab (N=30) |
|---|---|---|
| Participants with any TEAE | 19 (59.4) | 19 (63.3) |
| Participants with any severe TEAE | 0 | 0 |
| Participants with any serious AE (regardless of treatment-emergent status) | 1 (3.1) | 1 (3.3) |
| Participants with any treatment emergent SAE | 1 (3.1) | 1 (3.3) |
| Participants with any AE leading to death (regardless of treatment-emergent status) | 0 | 0 |
| Participants with any TEAE leading to death | 0 | 0 |
| Participants with any TEAE leading to permanent study intervention discontinuation | 0 | 0 |
| Participants with any TEAE related to IMP | 3 (9.4) | 5 (16.7) |
| Participants with any treatment emergent AESI | 0 | 0 |
| Participants with any treatment emergent other selected AE grouping event | 3 (9.4) | 8 (26.7) |

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event, AESI: Adverse event of special interest, IMP: Investigational medicinal product
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE
Current data cutoff: [redacted]20[redacted]
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16823/CSR_01/REPORT/PGM/ae_overview_s_t_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_wk16_s_t_i.rtf (28MAR2022 13:18)

**Week 24 までのデュピルマブ曝露期間：**

Week 24 までのデュピルマブ曝露期間において、全体集団での TEAE の発現割合は 66.1%（41/62 名）であった。治験薬投与下で発現した SAE は 1 名（1.6%）に認められ、当該事象はランダム化投与期間中に発現した事象であった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE は 12 名（19.4%）に、特定 AE グループ事象は 17 名（27.4%）に認められた。死亡、治験薬投与中止に至った TEAE、又は治験薬投与下で発現した AESI は報告されなかった（表 16）。

デュピルマブ／デュピルマブ群（ランダム化投与期間と OLE 期間の両方でデュピルマブの投与を受けた被験者）では、より長い曝露期間に伴う個々の TEAE の発現割合の上昇を除き、Week 24 までのデュピルマブ曝露期間中に認められた TEAE の発現割合及び種類は、ランダム化投与期間中に認められた TEAE と一致していた。

**表** 16 - Overview of Adverse Event Profile: Treatment-emergent Adverse Events by Treatment Group during the Dupilumab Exposure Period up to Week 24 in Study EFC16823 - Safety Population

| n (%) | Placebo/Dupilumab (N=32) | Dupilumab/Dupilumab (N=30) | ALL (N=62) |
|---|---|---|---|
| Participants with any TEAE | 18 (56.3) | 23 (76.7) | 41 (66.1) |
| Participants with any severe TEAE | 0 | 0 | 0 |
| Participants with any serious AE (regardless of treatment-emergent status) | 1 (3.1) | 1 (3.3) | 2 (3.2) |
| Participants with any treatment emergent SAE | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| Participants with any AE leading to death (regardless of treatment-emergent status) | 0 | 0 | 0 |
| Participants with any TEAE leading to death | 0 | 0 | 0 |
| Participants with any TEAE leading to permanent study intervention discontinuation | 0 | 0 | 0 |
| Participants with any TEAE related to IMP | 2 (6.3) | 10 (33.3) | 12 (19.4) |
| Participants with any treatment emergent AESI | 0 | 0 | 0 |
| Participants with any treatment emergent other selected AE grouping event | 6 (18.8) | 11 (36.7) | 17 (27.4) |

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event, AESI: Adverse event of special interest, IMP: Investigational medicinal product
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE
Current data cutoff: [redacted]20[redacted]
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16823/CSR_01/REPORT/PGM/ae_overview_s_t_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_wk24dup_s_t_i.rtf (28MAR2022 13:18)

**Week 52 までのデュピルマブ曝露期間：**

Week 52 までのデュピルマブ曝露期間において、全体集団での TEAE の発現割合は 85.5%（53/62 名）であった。治験薬投与下で発現した SAE は 2 名（3.2%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない TEAE は 16 名（25.8%）に、特定 AE グループ事象は 23 名（37.1%）に認められた。死亡、治験薬投与中止に至った TEAE、又は治験薬投与下で発現した AESI は報告されなかった（表 17）。

デュピルマブ／デュピルマブ群（ランダム化投与期間と OLE 期間の両方でデュピルマブの投与を受けた被験者）では、より長い曝露期間に伴う個々の TEAE の発現割合の上昇を除き、Week 52 までのデュピルマブ曝露期間中に認められた TEAE の発現割合及び種類は、ランダム化投与期間中に認められた TEAE と一致していた。

**表 17 - Overview of Adverse Event Profile: Treatment-emergent Adverse Events by Treatment Group during the Dupilumab Exposure Period up to Week 52 in Study EFC16823 - Safety Population**

| n (%) | Placebo/Dupilumab (N=32) | Dupilumab/Dupilumab (N=30) | ALL (N=62) |
|---|---|---|---|
| Participants with any TEAE | 26 (81.3) | 27 (90.0) | 53 (85.5) |
| Participants with any severe TEAE | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| Participants with any serious AE (regardless of treatment-emergent status)[a] | 2 (6.3) | 1 (3.3) | 3 (4.8) |
| Participants with any treatment emergent SAE | 1 (3.1) | 1 (3.3) | 2 (3.2) |
| Participants with any AE leading to death (regardless of treatment-emergent status)[a] | 0 | 0 | 0 |
| Participants with any TEAE leading to death | 0 | 0 | 0 |
| Participants with any TEAE leading to permanent study intervention discontinuation | 0 | 0 | 0 |
| Participants with any TEAE related to IMP | 4 (12.5) | 12 (40.0) | 16 (25.8) |
| Participants with any treatment emergent AESI | 0 | 0 | 0 |
| Participants with any treatment emergent other selected AE grouping event | 9 (28.1) | 14 (46.7) | 23 (37.1) |

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event, AESI: Adverse event of special interest, IMP: Investigational medicinal product

n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE

[a] All adverse events occurred during the study period were included.

Current data cutoff: [redacted]20[redacted]

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16823/CSR_02/REPORT/PGM/ae_overview_s_t_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_wk52dup_s_t_i.rtf (29SEP2022 3:44)

### 3.1.1.2 思春期を対象とした海外試験（12 歳以上 18 歳未満）

**R668-AD-1526 試験**

16 週間の投与期間中の TEAE の発現割合は、プラセボ群と併合デュピルマブ群で同程度であった。ほとんどの TEAE は軽度から中等度であり、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された（表 18）。治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、デュピルマブ q4w 群（14.5%）及びプラセボ群（15.3%）と比較して、デュピルマブ q2w 群（22.0%）で高かった（3.1.2.3.2 項）。本

治験ではいずれのデュピルマブ群でも SAE は認められなかった。また、本治験では死亡は認められなかった。

表 18 - Summary of Treatment-emergent Adverse Events during the 16-Week Treatment Period in Study R668-AD-1526 – SAF

| | | Dupilumab | | |
|---|---|---|---|---|
| **Number of patients (%)** | **Placebo (N=85)** | **300 mg q4w (N=83)** | **200 mg or 300 mg q2w (N=82)** | **Combined (N=165)** |
| Any TEAE | 59 (69.4%) | 53 (63.9%) | 59 (72.0%) | 112 (67.9%) |
| Any drug-related TEAE | 13 (15.3%) | 12 (14.5%) | 18 (22.0%) | 30 (18.2%) |
| Any TEAE leading to discontinuation of study drug permanently [1] | 1 (1.2%) | 0 | 0 | 0 |
| Maximum intensity for any TEAE | | | | |
| Mild | 29 (34.1%) | 26 (31.3%) | 20 (24.4%) | 46 (27.9%) |
| Moderate | 29 (34.1%) | 24 (28.9%) | 37 (45.1%) | 61 (37.0%) |
| Severe | 1 (1.2%) | 3 (3.6%) | 2 (2.4%) | 5 (3.0%) |
| Any death | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any treatment-emergent SAE | 1 (1.2%) | 0 | 0 | 0 |
| Any drug-related, treatment-emergent SAE | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any treatment-emergent SAE leading to permanent discontinuation of study drug | 0 | 0 | 0 | 0 |

[1] There were 2 patients in the dupilumab q2w arm who discontinued treatment during the study period due to AEs unrelated to dupilumab. These patients re-initiated study drug during the OLE. These 2 patients are not counted under AEs leading to discontinuation of study drug permanently.
Note: At each level of patient summarization, a patient is counted once if the patient reported 1 or more events.
Abbreviations: AE = adverse event; OLE = open-label extension; q2w = every 2 weeks; q4w = every 4 weeks; SAE = serious adverse event; SAF = safety analysis set; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR Table 56.

**R668-AD-1434 試験**

OLE 試験である R668-AD-1434 試験の 12 歳以上 18 歳未満の AD 患者を対象とした first-step analysis には、デュピルマブの用法・用量及び曝露量が異なる被験者集団（300 mg q4w から 4 mg/kg qw［平均薬物濃度は 300 mg qw に相当］までの用法・用量）から得られた安全性データを含めた。本治験の AE データは、データカットオフ日（2018 年 4 月 21 日）時点での全体集団（先行する R668-AD-1412 試験から移行した被験者集団［36 名：このうち 34 名はデュピルマブを 52 週以上投与されていた］を含む 275 名）について要約した。

本治験の first-step analysis（275 名）では、約半数の被験者に 1 件以上の TEAE が認められた（表 19）。ほとんどの TEAE は軽度から中等度で、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。治験

期間中に 4 名の被験者に SAE が認められた。治験薬投与中止に至った TEAE 及び死亡は認められなかった（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 First-step analysis CSR [Section 9.2.2]）。

表 19 - Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events in Study R668-AD-1434 – Adolescents ≥12 to <18 Years of Age (SAF)

| | **Total (N=275)** |
|---|---|
| Patients with any TEAE | 149 (54.2%) |
| Patients with any drug related TEAE | 26 (9.5%) |
| Patients with any TEAE leading to permanent study drug discontinuation | 0 |
| Patients with any TEAE with maximum intensity | |
| Mild | 66 (24.0%) |
| Moderate | 76 (27.6%) |
| Severe | 7 (2.5%) |
| Patients with TEAE resulting in death | 0 |
| Patients with any serious TEAE | 4 (1.5%) |
| Patients with any drug-related serious TEAE | 0 |
| Patients with serious TEAE leading to permanent study drug discontinuation | 0 |

Abbreviations: SAF = safety analysis set; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 First-step analysis CSR Post-text Table 7.1.1.1/1a.

### 3.1.1.3 児童を対象とした海外試験（6 歳以上 12 歳未満）

**R668-AD-1652 試験**

16 週間の投与期間中の TEAE の発現割合は、プラセボ＋TCS 群の方が併合デュピルマブ＋TCS 群より高く、デュピルマブの用法・用量が異なる 2 つのデュピルマブ＋TCS 群間で同程度であった（表 20）。ほとんどの TEAE は軽度から中等度で、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。治験薬投与下で発現した SAE は、プラセボ＋TCS 群で 2/120 名（1.7%）（喘息及びアトピー性皮膚炎）、デュピルマブ q4w 群で 2/120 名（1.7%）（食物アレルギー及び尿路感染）に認められた。4 件の SAE は、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。死亡は認められなかった。治験薬投与中止に至った TEAE は、プラセボ＋TCS 群で 2/120 名（1.7%）及びデュピルマブ q2w＋TCS 群で 2/122 名（1.6%）と数名に認められ、デュピルマブ q4w＋TCS 群では認められなかった。

表 20 - Summary of Treatment-emergent Adverse Events during the 16-Week Treatment Period in Study R668-AD-1652 – SAF

| | | Dupilumab | | |
|---|---|---|---|---|
| **Number of patients (%)** | **Placebo + TCS (N=120)** | **300 mg q4w + TCS (N=120)** | **100 mg or 200 mg q2w + TCS (N=122)** | **Combined (N=242)** |
| Any TEAE | 88 (73.3%) | 78 (65.0%) | 82 (67.2%) | 160 (66.1%) |
| Any drug-related TEAE | 13 (10.8%) | 24 (20.0%) | 30 (24.6%) | 54 (22.3%) |
| Any TEAE leading to discontinuation of study drug permanently | 2 (1.7%) | 0 | 2 (1.6%) | 2 (0.8%) |
| Maximum intensity for any TEAE | | | | |
| Mild | 52 (43.3%) | 45 (37.5%) | 48 (39.3%) | 93 (38.4%) |
| Moderate | 29 (24.2%) | 33 (27.5%) | 31 (25.4%) | 64 (26.4%) |
| Severe | 7 (5.8%) | 0 | 3 (2.5%) | 3 (1.2%) |
| Any death | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any treatment-emergent SAE | 2 (1.7%) | 2 (1.7%) | 0 | 2 (0.8%) |
| Any drug-related, treatment-emergent SAE | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any treatment-emergent SAE leading to discontinuation of study drug | 0 | 0 | 0 | 0 |

Note: At each level of patient summarization, a patient is counted once if the patient reported 1 or more events.
Abbreviations: q2w = every 2 weeks; q4w = every 4 weeks; SAE = serious adverse event; SAF = safety analysis set; TCS = topical corticosteroids; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR Table 56.

**R668-AD-1434 試験**

OLE 試験である R668-AD-1434 試験の 6 歳以上 12 歳未満の AD 患者を対象とした second-step analysis には、デュピルマブの用法・用量及び曝露量が異なる被験者集団（300 mg q4w から 4 mg/kg qw［平均薬物濃度は 300 mg qw に相当］までの用法・用量）から得られた安全性データを含めた。本治験の AE データは、データカットオフ日（2019 年 7 月 22 日）時点での全体集団（368 名）及び先行する R668-AD-1412 試験から移行した被験者集団（33 名：いずれもデュピルマブを 52 週間以上投与されていた）について要約した。

本治験の second-step analysis（368 名）では、半数を超える被験者に 1 件以上の TEAE が発現した（219/368 名［59.5%］）（表 21）。ほとんどの TEAE は軽度から中等度で、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。治験薬投与下で発現した SAE は 9/368 名（2.4%）に認められ、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。SAE により治験薬投与を中止した被験者はいなかった。治験薬投与中止に至った TEAE は 2/368 名（0.5%）に報告された（視神経乳頭ドルーゼン及びアトピー性皮膚炎、詳細は 3.1.5.3 項参照）。治験期間中に死亡は報告されなかった（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Second-step analysis CSR [Section 9.2.2]）。

表 21 - Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events in Study R668-AD-1434 – Children ≥6 to <12 Years of Age (SAF)

| | **Total (N=368)** |
|---|---|
| Patients with any TEAE | 219 (59.5%) |
| Patients with any drug related TEAE | 52 (14.1%) |
| Patients with any TEAE leading to permanent study drug discontinuation | 2 (0.5%) |
| Patients with any TEAE with maximum intensity | |
| Mild | 101 (27.4%) |
| Moderate | 106 (28.8%) |
| Severe | 12 (3.3%) |
| Patients with TEAE resulting in death | 0 |
| Patients with any serious TEAE | 9 (2.4%) |
| Patients with any drug-related serious TEAE | 0 |
| Patients with serious TEAE leading to permanent study drug discontinuation | 0 |

Abbreviations: SAF = safety analysis set; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Second-step analysis CSR Table 22

### 3.1.1.4 乳幼児を対象とした海外試験（生後 6 か月以上 6 歳未満）

**R668-AD-1539 試験 Part B**

全体として、デュピルマブの忍容性は良好であった。16 週間の投与期間中の TEAE の発現割合は、プラセボ＋TCS 群（58/78 名［74.4%］）の方がデュピルマブ＋TCS 群（53/83 名［63.9%］）よりも高かった（表 22）。TEAE のほとんどは軽度から中等度で、時間の経過とともに消失し、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。死亡は報告されなかった。治験薬投与下で発現した SAE はデュピルマブ＋TCS 群では認められなかった。プラセボ＋TCS 群で 4/78 名（5.1%）に SAE が報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、SAE により治験薬投与を中止した被験者はいなかった。治験薬投与中止に至った TEAE は、デュピルマブ群で 1/83 名（1.2%）、プラセボ群で 1/78 名（1.3%）に認められた。TEAE、SAE 及び治験薬投与中止に至った TEAE の詳細については、以降の項で検討する。

表 22 - Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events during the 16-Week Treatment Period in Study R668-AD-1539 Part B – SAF

| | **Placebo + TCS (N=78)** | **Dupilumab 200/300mg q4w + TCS (N=83)** |
|---|---|---|
| Any TEAE | 58 (74.4%) | 53 (63.9%) |
| Any drug related TEAE | 5 (6.4%) | 9 (10.8%) |
| Any TEAE leading to discontinuation of study drug permanently | 1 (1.3%) | 1 (1.2%) |

| | Placebo + TCS (N=78) | Dupilumab 200/300mg q4w + TCS (N=83) |
|---|---|---|
| Maximum intensity for any TEAE, n(%) | | |
| MILD | 22 (28.2%) | 30 (36.1%) |
| MODERATE | 26 (33.3%) | 21 (25.3%) |
| SEVERE | 10 (12.8%) | 2 (2.4%) |
| Any death | 0 | 0 |
| Any TE SAE | 4 (5.1%) | 0 |
| Any drug related TE SAE | 0 | 0 |
| Any TE SAE leading to discontinuation of study drug permanently | 0 | 0 |

Abbreviations: q4w = =every 4 weeks; SAE = serious adverse event; SAF = safety analysis set; TCS = topical corticosteroids; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B Final CSR Post-text Table 7.1.2.1/1.

**R668-AD-1434 試験**

OLE 試験である R668-AD-1434 試験の生後 6 か月以上 6 歳未満の AD 患者を対象とした third-step analysis には、デュピルマブの用法・用量及び曝露量が異なる被験者集団（3 mg/kg qw、6 mg/kg qw、200/300 mg q2w 及び 200/300 mg q4w）から得られた安全性データを含めた。本治験の AE データは、データカットオフ日（2021 年 7 月 31 日）時点での生後 6 か月以上 6 歳未満の全体集団（180 名）について要約した。

治験期間中、1 件以上の TEAE が認められた被験者は 109/180 名（60.6%）であった（表 23）。TEAE のほとんどは軽度から中等度であり、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定され、時間の経過とともに消失した。1 名の被験者が TEAE（蕁麻疹）により治験薬投与を中止した。治験薬投与下で発現した SAE は、2/180 名（1.1%）に認められた（アナフィラキシー反応及びマイコプラズマ性肺炎）。いずれの SAE もデュピルマブとの因果関係が否定され、SAE により治験薬投与を中止した被験者はいなかった。治験期間中に死亡は報告されなかった（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Third-step analysis CSR [Section 9.2.1]）。

表 23 - Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events in Study R668-AD-1434 – Younger Children ≥6 Months to <6 Years of Age (SAF)

| | **Total (N=180)** |
|---|---|
| Patients with any TEAE | 109 (60.6%) |
| Patients with any drug related TEAE | 15 (8.3%) |
| Patients with any TEAE leading to Permanent Study Drug Discontinuation | 1 (0.6%) |
| Patients with any TEAE with Maximum Intensity | |
| MILD | 50 (27.8%) |
| MODERATE | 56 (31.1%) |
| SEVERE | 3 (1.7%) |
| Patients with TEAE resulting in Death | 0 |
| Patients with any Serious TEAE | 2 (1.1%) |
| Patients with any drug related Serious TEAE | 0 |
| Patients with Serious TEAE leading to Permanent Study Drug Discontinuation | 0 |

Abbreviations: SAF = safety analysis set; TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Third-step analysis CSR Post-text Table 7.1.1.1/1c.

## 3.1.2 比較的よく見られる有害事象

### 3.1.2.1 治験薬投与下で発現した有害事象

#### 3.1.2.1.1 日本人小児を対象とした国内試験（生後 6 か月以上 18 歳未満）

**EFC16823 試験**

**ランダム化投与期間：**

全ての TEAE の発現割合は、デュピルマブ群とプラセボ群で同程度であった（それぞれ 63.3%及び 59.4%）（表 24）。

比較的発現割合が高かった PT 別の TEAE（デュピルマブ群又はプラセボ群のいずれかで発現割合が 5%以上）は、アレルギー性結膜炎（デュピルマブ群：4 名［13.3%］、プラセボ群：0 名［0%］、以下同順）、上咽頭炎（3 名［10.0%］、7 名［21.9%］）、発熱（3 名［10.0%］、0 名［0%］）、口腔ヘルペス（2 名［6.7%］、0 名［0%］）、失神（2 名［6.7%］、0 名［0%］）、便秘（2 名［6.7%］、0 名［0%］）、齲歯（1 名［3.3%］、2 名［6.3%］）、アトピー性皮膚炎（0 名［0%］、2 名［6.3%］）及び節足動物咬傷（0 名［0%］、2 名［6.3%］）であった。

プラセボ群と比較してデュピルマブ群で発現割合が高かった PT 別の TEAE（発現割合の差が 5%以上）は、アレルギー性結膜炎（デュピルマブ群：4 名［13.3%］、プラセボ群：0 名［0%］、以下同順）（3.1.7.2.1 項）、発熱（3 名［10.0%］、0 名［0%］）、口腔ヘルペス（2 名［6.7%］、0 名［0%］）、失神（2 名［6.7%］、0 名［0%］）及び便秘（2 名［6.7%］、0 名［0%］）であった。

ランダム化投与期間中にデュピルマブ群で発現した 3 件の発熱は、いずれも軽度で、治験薬との因果関係が否定され、治験期間中に消失し、治験薬投与中止には至らなかった。

ランダム化投与期間中にデュピルマブ群で発現した 2 件の失神は軽度で、治験薬投与中止には至らなかった。1 件は Day 1 の治験薬投与直後（1 分以内）に発現し、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。もう 1 件は Week 12（Day 85）の治験薬投与 1 時間前に発現し、治験薬との因果関係が否定された。いずれの被験者も発現日にこれらの事象から回復した。

1 名の被験者に Day 29 の治験薬投与直後に失神寸前の状態（PT）が発現した。被験者は自己注射中に不調感を覚え、治験薬を全量投与することができなかった。治験担当医師は、注射による血管迷走神経性反応と判断し、処置は減量であった。当該事象は軽度であり、治験薬との因果関係が否定された。被験者は発現日に当該事象から回復し、Week 24 までに同じ事象は発現しなかった（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR [Section 5.2.2]）。

対照的に、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で発現割合が低かった PT 別の TEAE（発現割合の差が 5%以上）は、上咽頭炎（デュピルマブ群：3 名［10.0%］、プラセボ群：7 名［21.9%］、以下同順）、アトピー性皮膚炎（0 名［0%］、2 名［6.3%］）及び節足動物咬傷（0 名［0%］、2 名［6.3%］）であった。

表 24 - Summary of Treatment-emergent Adverse Events Reported by SOC and PT during the 16-Week Treatment Period in Study EFC16823 - Safety Population

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=32) | Dupilumab<br>(N=30) |
|---|---|---|
| Any event | 19 (59.4) | 19 (63.3) |
| 感染症および寄生虫症 | 10 (31.3) | 10 (33.3) |
| 上咽頭炎 | 7 (21.9) | 3 (10.0) |
| 口腔ヘルペス | 0 | 2 (6.7) |
| 胃腸炎 | 1 (3.1) | 1 (3.3) |
| 帯状疱疹 | 0 | 1 (3.3) |
| 伝染性軟属腫 | 0 | 1 (3.3) |
| 副鼻腔炎 | 0 | 1 (3.3) |
| 上気道感染 | 0 | 1 (3.3) |
| ウイルス性上気道感染 | 0 | 1 (3.3) |
| ウイルス性気管支炎 | 1 (3.1) | 0 |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 1 (3.1) | 0 |
| 膿痂疹 | 1 (3.1) | 0 |
| 細菌性外耳炎 | 1 (3.1) | 0 |
| ＲＳウイルス感染 | 1 (3.1) | 0 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 2 (6.3) | 1 (3.3) |
| 皮膚乳頭腫 | 1 (3.1) | 1 (3.3) |
| アクロコルドン | 1 (3.1) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=32) | Dupilumab<br>(N=30) |
|---|---|---|
| 神経系障害 | 2 (6.3) | 4 (13.3) |
| 失神 | 0 | 2 (6.7) |
| 頭痛 | 1 (3.1) | 1 (3.3) |
| 失神寸前の状態 | 0 | 1 (3.3) |
| 傾眠 | 1 (3.1) | 0 |
| 眼障害 | 1 (3.1) | 5 (16.7) |
| アレルギー性結膜炎 | 0 | 4 (13.3) |
| 眼瞼炎 | 0 | 1 (3.3) |
| 調節障害 | 1 (3.1) | 0 |
| 胃腸障害 | 3 (9.4) | 5 (16.7) |
| 便秘 | 0 | 2 (6.7) |
| 齲歯 | 2 (6.3) | 1 (3.3) |
| 歯周病 | 0 | 1 (3.3) |
| 末端回腸炎 | 0 | 1 (3.3) |
| 腹痛 | 1 (3.1) | 0 |
| アフタ性潰瘍 | 1 (3.1) | 0 |
| 下痢 | 1 (3.1) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 3 (9.4) | 2 (6.7) |
| ざ瘡 | 0 | 1 (3.3) |
| 紅斑 | 0 | 1 (3.3) |
| 脱毛症 | 1 (3.1) | 0 |
| アトピー性皮膚炎 | 2 (6.3) | 0 |
| 異汗性湿疹 | 1 (3.1) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (3.1) | 1 (3.3) |
| 四肢痛 | 0 | 1 (3.3) |
| 肩回旋筋腱板症候群 | 1 (3.1) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (3.1) | 5 (16.7) |
| 発熱 | 0 | 3 (10.0) |
| 疲労 | 0 | 1 (3.3) |
| 末梢腫脹 | 0 | 1 (3.3) |
| 注射部位発疹 | 1 (3.1) | 0 |
| 臨床検査 | 2 (6.3) | 0 |
| 血中アルブミン増加 | 1 (3.1) | 0 |
| 血中尿酸増加 | 1 (3.1) | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 4 (12.5) | 3 (10.0) |
| 第２度熱傷 | 0 | 1 (3.3) |
| 凍瘡 | 0 | 1 (3.3) |
| 手骨折 | 0 | 1 (3.3) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=32) | Dupilumab<br>(N=30) |
|---|---|---|
| 節足動物咬傷 | 2 (6.3) | 0 |
| 靭帯捻挫 | 1 (3.1) | 0 |
| 皮膚擦過傷 | 1 (3.1) | 0 |

TEAE: Treatment-emergent adverse event, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA/J 24.1
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT in the dupilumab group.
Current data cutoff: [redacted]20[redacted]
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD 2022 03 JPN/REPORT/PGM/m274 ae socpt w16 16823 s t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_w16_16823_s_t_teae_i.rtf (24JUN2022 1:01)

**Week 24 までのデュピルマブ曝露期間：**

Week 24 までのデュピルマブ曝露期間において、TEAE を発現した被験者（%）は、41/62 名（66.1%）であった（表 25）。

比較的発現割合が高かった PT 別の TEAE（発現割合が 5%以上）は、上咽頭炎（9 名［14.5%］）、アレルギー性結膜炎（7 名［11.3%］）及び発熱（6 名［9.7%］）であった。

ランダム化投与期間後、更に 4 件の発熱がデュピルマブ／デュピルマブ群の 2 名、プラセボ／デュピルマブ群の 2 名に報告された（1 名につき 1 件の報告）。ランダム化投与期間中（Day 9）に発熱を発現したデュピルマブ／デュピルマブ群の 1 名は、OLE 期間中（Day 151）に別の発熱を発現した。OLE 期間に発現した 4 件の発熱はいずれも軽度で、治験薬との因果関係が否定され、治験期間中に消失し、治験薬投与の中止には至らなかった。

デュピルマブ／デュピルマブ群では、より長い曝露期間に伴う個々の TEAE の発現割合の上昇を除き、Week 24 までのデュピルマブ曝露期間中に認められた TEAE の発現割合及び種類は、ランダム化投与期間中に認められた TEAE と一致していた。

表 25 - Summary of Treatment-emergent Adverse Events by SOC and PT during the Dupilumab Exposure Period up to Week 24 in Study EFC16823 - Safety Population

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo/Dupilumab<br>(N=32) | Dupilumab/Dupilumab<br>(N=30) | All<br>(N=62) |
|---|---|---|---|
| Any event | 18 (56.3) | 23 (76.7) | 41 (66.1) |
| 感染症および寄生虫症 | 7 (21.9) | 13 (43.3) | 20 (32.3) |
| 上咽頭炎 | 5 (15.6) | 4 (13.3) | 9 (14.5) |
| 口腔ヘルペス | 0 | 2 (6.7) | 2 (3.2) |
| 胃腸炎 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 帯状疱疹 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 膿痂疹 | 1 (3.1) | 1 (3.3) | 2 (3.2) |
| 伝染性軟属腫 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 副鼻腔炎 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo/Dupilumab<br>(N=32) | Dupilumab/Dupilumab<br>(N=30) | All<br>(N=62) |
|---|---|---|---|
| 足部白癬 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 上気道感染 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| ウイルス性発疹 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| ウイルス性上気道感染 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 麦粒腫 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 (3.1) | 1 (3.3) | 2 (3.2) |
| 皮膚乳頭腫 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| アクロコルドン | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (3.1) | 1 (3.3) | 2 (3.2) |
| 好中球減少症 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 貧血 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 神経系障害 | 0 | 4 (13.3) | 4 (6.5) |
| 失神 | 0 | 2 (6.7) | 2 (3.2) |
| 頭痛 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 失神寸前の状態 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 眼障害 | 3 (9.4) | 6 (20.0) | 9 (14.5) |
| アレルギー性結膜炎 | 2 (6.3) | 5 (16.7) | 7 (11.3) |
| 眼瞼炎 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 眼そう痒症 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 胃腸障害 | 2 (6.3) | 8 (26.7) | 10 (16.1) |
| 便秘 | 0 | 3 (10.0) | 3 (4.8) |
| 腹部不快感 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| アフタ性潰瘍 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 齲歯 | 2 (6.3) | 1 (3.3) | 3 (4.8) |
| 歯周病 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 末端回腸炎 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 3 (9.4) | 3 (10.0) | 6 (9.7) |
| ざ瘡 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 紅斑 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 蕁麻疹 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 寒冷蕁麻疹 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 接触皮膚炎 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 湿疹 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2 (6.3) | 3 (10.0) | 5 (8.1) |
| 関節痛 | 1 (3.1) | 2 (6.7) | 3 (4.8) |
| 四肢痛 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 筋肉痛 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo/Dupilumab<br>(N=32) | Dupilumab/Dupilumab<br>(N=30) | All<br>(N=62) |
|---|---|---|---|
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 3 (9.4) | 7 (23.3) | 10 (16.1) |
| 発熱 | 2 (6.3) | 4 (13.3) | 6 (9.7) |
| 疲労 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 異常感 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 末梢腫脹 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 注射部位疼痛 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 2 (6.3) | 5 (16.7) | 7 (11.3) |
| 第２度熱傷 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 凍瘡 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 足骨折 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 手骨折 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 熱中症 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 靭帯捻挫 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 凍傷 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 皮膚擦過傷 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 熱傷 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |

TEAE: Treatment-emergent adverse event, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA/J 24.1
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT in the dupilumab/dupilumab group.
Current data cutoff: [redacted]20[redacted]
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_03_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_socpt_w24_16823_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_w24_16823_s_t_teae_i.rtf (24JUN2022 1:01)

**Week 52 までのデュピルマブ曝露期間：**

Week 52 までのデュピルマブ曝露期間において、TEAE を発現した被験者 (%) は、53/62 名 (85.5%) であった（表 26）。

全体集団において比較的発現割合が高かった PT 別の TEAE（発現割合が 5%以上）は、上咽頭炎（22 名［35.5%］）、発熱（12 名［19.4%］）、COVID-19（10 名［16.1%］）、アレルギー性結膜炎（10 名［16.1%］）及び齲歯（5 名［8.1%］）であった。12 名中 5 名に認められた発熱の TEAE（15 件中 7 件）は、COVID-19 ワクチン接種後 2 週間以内に認められたものであった。

表 26 - Summary of Treatment-emergent Adverse Events by SOC and PT during the Dupilumab Exposure Period up to Week 52 in Study EFC16823 - Safety Population

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo/Dupilumab<br>(N=32) | Dupilumab/Dupilumab<br>(N=30) | All<br>(N=62) |
|---|---|---|---|
| Any event | 26 (81.3) | 27 (90.0) | 53 (85.5) |
| 感染症および寄生虫症 | 20 (62.5) | 20 (66.7) | 40 (64.5) |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 3 (9.4) | 7 (23.3) | 10 (16.1) |
| 上咽頭炎 | 16 (50.0) | 6 (20.0) | 22 (35.5) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo/Dupilumab<br>(N=32) | Dupilumab/Dupilumab<br>(N=30) | All<br>(N=62) |
|---|---|---|---|
| 帯状疱疹 | 0 | 2 (6.7) | 2 (3.2) |
| 口腔ヘルペス | 0 | 2 (6.7) | 2 (3.2) |
| 副鼻腔炎 | 0 | 2 (6.7) | 2 (3.2) |
| 気管支炎 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 胃腸炎 | 1 (3.1) | 1 (3.3) | 2 (3.2) |
| 麦粒腫 | 1 (3.1) | 1 (3.3) | 2 (3.2) |
| 膿痂疹 | 1 (3.1) | 1 (3.3) | 2 (3.2) |
| 伝染性軟属腫 | 1 (3.1) | 1 (3.3) | 2 (3.2) |
| 急性中耳炎 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 細菌性副鼻腔炎 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 足部白癬 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 上気道感染 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| ウイルス性発疹 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| ウイルス性上気道感染 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 2 (6.3) | 2 (6.7) | 4 (6.5) |
| 皮膚乳頭腫 | 1 (3.1) | 2 (6.7) | 3 (4.8) |
| アクロコルドン | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 血液およびリンパ系障害 | 2 (6.3) | 1 (3.3) | 3 (4.8) |
| 好中球減少症 | 1 (3.1) | 1 (3.3) | 2 (3.2) |
| 鉄欠乏性貧血 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 免疫系障害 | 1 (3.1) | 1 (3.3) | 2 (3.2) |
| 乳アレルギー | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 免疫反応 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 精神障害 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 注意欠如・多動性障害 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 神経系障害 | 0 | 5 (16.7) | 5 (8.1) |
| 頭痛 | 0 | 2 (6.7) | 2 (3.2) |
| 失神 | 0 | 2 (6.7) | 2 (3.2) |
| 失神寸前の状態 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 眼障害 | 6 (18.8) | 7 (23.3) | 13 (21.0) |
| アレルギー性結膜炎 | 4 (12.5) | 6 (20.0) | 10 (16.1) |
| 眼瞼炎 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 眼瞼湿疹 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 眼そう痒症 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 耳および迷路障害 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 耳垢分泌過多 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 胃腸障害 | 4 (12.5) | 10 (33.3) | 14 (22.6) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo/Dupilumab<br>(N=32) | Dupilumab/Dupilumab<br>(N=30) | All<br>(N=62) |
|---|---|---|---|
| 便秘 | 0 | 3 (10.0) | 3 (4.8) |
| 齲歯 | 3 (9.4) | 2 (6.7) | 5 (8.1) |
| 腹部不快感 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 腹部膨満 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| アフタ性潰瘍 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 歯周病 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 末端回腸炎 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 下痢 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 肝胆道系障害 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 脂肪肝 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 8 (25.0) | 3 (10.0) | 11 (17.7) |
| ざ瘡 | 2 (6.3) | 1 (3.3) | 3 (4.8) |
| 紅斑 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 蕁麻疹 | 2 (6.3) | 1 (3.3) | 3 (4.8) |
| 寒冷蕁麻疹 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| アトピー性皮膚炎 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 接触皮膚炎 | 2 (6.3) | 0 | 2 (3.2) |
| 湿疹 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2 (6.3) | 4 (13.3) | 6 (9.7) |
| 関節痛 | 1 (3.1) | 2 (6.7) | 3 (4.8) |
| 四肢痛 | 0 | 2 (6.7) | 2 (3.2) |
| 背部痛 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 筋肉痛 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 滑液嚢腫 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 5 (15.6) | 13 (43.3) | 18 (29.0) |
| 発熱 | 4 (12.5) | 8 (26.7) | 12 (19.4) |
| 疲労 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 異常感 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 注射部位反応 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 注射部位腫脹 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 末梢腫脹 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| ワクチン接種部位疼痛 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 注射部位疼痛 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 臨床検査 | 2 (6.3) | 0 | 2 (3.2) |
| 血中尿酸増加 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 好酸球数増加 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 6 (18.8) | 7 (23.3) | 13 (21.0) |
| 足骨折 | 0 | 3 (10.0) | 3 (4.8) |
| 手骨折 | 1 (3.1) | 2 (6.7) | 3 (4.8) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo/Dupilumab<br>(N=32) | Dupilumab/Dupilumab<br>(N=30) | All<br>(N=62) |
|---|---|---|---|
| 第２度熱傷 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 凍瘡 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 熱中症 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 靭帯捻挫 | 2 (6.3) | 1 (3.3) | 3 (4.8) |
| 処置後発熱 | 1 (3.1) | 1 (3.3) | 2 (3.2) |
| 皮膚裂傷 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 皮下血腫 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 凍傷 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 皮膚擦過傷 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 熱傷 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 創傷 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |

TEAE: Treatment-emergent adverse event, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA/J 25.0
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT in the dupilumab group.
Current data cutoff: [redacted]20[redacted]
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD 2022 03 JPN/REPORT/PGM/m274 ae socpt w52 16823 s t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_w52_16823_s_t_teae_i.rtf (05DEC2022 23:45)

### 3.1.2.1.2 思春期を対象とした海外試験（12 歳以上 18 歳未満）

**R668-AD-1526 試験**

R668-AD-1526 試験では、16 週間の投与期間中の TEAE の発現割合は、3 つの投与群間で同程度であった（表 27）。比較的発現割合が高かった PT 別の TEAE（いずれかの投与群で発現割合が 2%以上）のうち、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で発現割合が高かった事象（併合デュピルマブ群で発現割合が 2%以上高かった事象）は、上咽頭炎、結膜炎及びレンサ球菌性咽頭炎であった（表 27）。全治験期間の安全性の結果は、16 週間の投与期間と同様であった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR [Post-text Table 7.2.1.1/2]及び[Section 9.2.2.3]）。

表 27 - Summary of Treatment-emergent Adverse Events Reported by ≥2% of Patients in any Treatment Group by SOC and PT during the 16-Week Treatment Period in Study R668-AD-1526 – SAF

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo (N=85) | Dupilumab 300 mg Q4W (N=83) | Dupilumab 200 mg or 300 mg Q2W (N=82) | Combined (N=165) |
|---|---|---|---|---|
| Any event | 59 (69.4) | 53 (63.9) | 59 (72.0) | 112 (67.9) |
| 感染症および寄生虫症 | 37 (43.5) | 38 (45.8) | 34 (41.5) | 72 (43.6) |
| 上気道感染 | 15 (17.6) | 6 (7.2) | 10 (12.2) | 16 (9.7) |
| 上咽頭炎 | 4 (4.7) | 9 (10.8) | 3 (3.7) | 12 (7.3) |
| 結膜炎 | 1 (1.2) | 3 (3.6) | 4 (4.9) | 7 (4.2) |
| レンサ球菌性咽頭炎 | 0 | 4 (4.8) | 2 (2.4) | 6 (3.6) |
| 膿痂疹 | 4 (4.7) | 3 (3.6) | 2 (2.4) | 5 (3.0) |
| ウイルス性上気道感染 | 1 (1.2) | 3 (3.6) | 2 (2.4) | 5 (3.0) |
| 単純ヘルペス | 1 (1.2) | 4 (4.8) | 0 | 4 (2.4) |
| ウイルス性結膜炎 | 0 | 2 (2.4) | 1 (1.2) | 3 (1.8) |
| 毛包炎 | 2 (2.4) | 1 (1.2) | 2 (2.4) | 3 (1.8) |
| ウイルス性胃腸炎 | 1 (1.2) | 0 | 3 (3.7) | 3 (1.8) |
| インフルエンザ | 4 (4.7) | 0 | 3 (3.7) | 3 (1.8) |
| 気管支炎 | 0 | 0 | 2 (2.4) | 2 (1.2) |
| 細菌性結膜炎 | 0 | 2 (2.4) | 0 | 2 (1.2) |
| 細菌性副鼻腔炎 | 0 | 0 | 2 (2.4) | 2 (1.2) |
| ウイルス性尿路感染 | 0 | 2 (2.4) | 0 | 2 (1.2) |
| 皮膚感染 | 2 (2.4) | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| 耳感染 | 3 (3.5) | 0 | 0 | 0 |
| 爪囲炎 | 3 (3.5) | 0 | 0 | 0 |
| 免疫系障害 | 2 (2.4) | 1 (1.2) | 1 (1.2) | 2 (1.2) |
| 食物アレルギー | 2 (2.4) | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| 神経系障害 | 11 (12.9) | 7 (8.4) | 12 (14.6) | 19 (11.5) |
| 頭痛 | 9 (10.6) | 4 (4.8) | 9 (11.0) | 13 (7.9) |
| 片頭痛 | 1 (1.2) | 2 (2.4) | 1 (1.2) | 3 (1.8) |
| 眼障害 | 7 (8.2) | 6 (7.2) | 6 (7.3) | 12 (7.3) |
| アレルギー性結膜炎 | 3 (3.5) | 4 (4.8) | 3 (3.7) | 7 (4.2) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 13 (15.3) | 9 (10.8) | 6 (7.3) | 15 (9.1) |
| 口腔咽頭痛 | 1 (1.2) | 3 (3.6) | 2 (2.4) | 5 (3.0) |
| 喘息 | 2 (2.4) | 1 (1.2) | 2 (2.4) | 3 (1.8) |
| 咳嗽 | 4 (4.7) | 2 (2.4) | 1 (1.2) | 3 (1.8) |
| 鼻閉 | 4 (4.7) | 1 (1.2) | 2 (2.4) | 3 (1.8) |
| 副鼻腔うっ血 | 2 (2.4) | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=85) | Dupilumab<br>300 mg Q4W<br>(N=83) | Dupilumab<br>200 mg or 300 mg Q2W<br>(N=82) | Dupilumab<br>Combined<br>(N=165) |
|---|---|---|---|---|
| 胃腸障害 | 4 (4.7) | 7 (8.4) | 6 (7.3) | 13 (7.9) |
| 悪心 | 1 (1.2) | 2 (2.4) | 2 (2.4) | 4 (2.4) |
| 上腹部痛 | 1 (1.2) | 1 (1.2) | 2 (2.4) | 3 (1.8) |
| 嘔吐 | 2 (2.4) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 26 (30.6) | 20 (24.1) | 22 (26.8) | 42 (25.5) |
| アトピー性皮膚炎 | 21 (24.7) | 15 (18.1) | 15 (18.3) | 30 (18.2) |
| 蕁麻疹 | 4 (4.7) | 2 (2.4) | 4 (4.9) | 6 (3.6) |
| 発疹 | 0 | 2 (2.4) | 1 (1.2) | 3 (1.8) |
| そう痒症 | 2 (2.4) | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 4 (4.7) | 3 (3.6) | 2 (2.4) | 5 (3.0) |
| 四肢痛 | 2 (2.4) | 2 (2.4) | 1 (1.2) | 3 (1.8) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 6 (7.1) | 9 (10.8) | 10 (12.2) | 19 (11.5) |
| 注射部位疼痛 | 1 (1.2) | 1 (1.2) | 3 (3.7) | 4 (2.4) |
| 注射部位腫脹 | 1 (1.2) | 1 (1.2) | 3 (3.7) | 4 (2.4) |
| 注射部位そう痒感 | 2 (2.4) | 1 (1.2) | 2 (2.4) | 3 (1.8) |
| 倦怠感 | 0 | 3 (3.6) | 0 | 3 (1.8) |
| 疲労 | 0 | 0 | 2 (2.4) | 2 (1.2) |
| 注射部位紅斑 | 1 (1.2) | 0 | 2 (2.4) | 2 (1.2) |
| 注射部位熱感 | 0 | 0 | 2 (2.4) | 2 (1.2) |
| 発熱 | 3 (3.5) | 1 (1.2) | 1 (1.2) | 2 (1.2) |
| 臨床検査 | 2 (2.4) | 3 (3.6) | 2 (2.4) | 5 (3.0) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 (1.2) | 2 (2.4) | 1 (1.2) | 3 (1.8) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 2 (2.4) | 3 (3.6) | 9 (11.0) | 12 (7.3) |
| 靭帯捻挫 | 0 | 0 | 2 (2.4) | 2 (1.2) |
| 処置による疼痛 | 0 | 0 | 2 (2.4) | 2 (1.2) |

TEAE: Treatment-emergent adverse event, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC: System organ class, PT: Preferred term, q2w: Every 2 weeks, q4w: Every 4 weeks
MedDRA/J 20.1
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT in the combined dupilumab group. Only SOC and PTs with at least one PT >= 2% in at least one group are presented.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_03_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_socpt_2pct_w16_1526_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_2pct_w16_1526_s_t_teae_i.rtf (03AUG2022 1:44)

**R668-AD-1434 試験**

OLE試験であるR668-AD-1434試験の12歳以上18歳未満のAD集団では、TEAEは149/275名（54.2%）に認められ、EAIRは283.051名/100人年であった（表28）。比較的発現割合が高かったPT別のTEAE（発現割合が5%以上）は、アトピー性皮膚炎（概して悪化又は増悪）、上咽頭炎、上気道感染及び頭痛であった。注目すべき点として、アレルギー性結膜炎は被験者の2.2%に認められ、結膜炎（原因

不明）は被験者の 1.8%に認められた（表 28 及び Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 First-step analysis CSR [Post-text Table 7.2.1.1/1a]）。その他全ての TEAE の PT は被験者の 5%未満に報告された（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 First-step analysis CSR [Section 9.2.2.1]）。

表 28 - Summary of Treatment-emergent Adverse Events Reported by ≥2% of Patients by SOC and PT in Study R668-AD-1434 – Adolescents ≥12 to <18 Years of Age (SAF)

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Total (N=275)<br>n (%) | nP/PY (nP/100PY) |
|---|---|---|
| Any event | 149 (54.2) | 149/52.6 (283.051) |
| 感染症および寄生虫症 | 100 (36.4) | 100/79.6 (125.684) |
| 上咽頭炎 | 38 (13.8) | 38/114.2 (33.262) |
| 上気道感染 | 22 (8.0) | 22/131.3 (16.759) |
| インフルエンザ | 13 (4.7) | 13/136.8 (9.506) |
| 口腔ヘルペス | 11 (4.0) | 11/130.3 (8.445) |
| 扁桃炎 | 7 (2.5) | 7/134.9 (5.190) |
| 咽頭炎 | 6 (2.2) | 6/138.1 (4.344) |
| 神経系障害 | 21 (7.6) | 21/123.4 (17.022) |
| 頭痛 | 16 (5.8) | 16/126.0 (12.702) |
| 眼障害 | 13 (4.7) | 13/135.3 (9.607) |
| アレルギー性結膜炎 | 6 (2.2) | 6/136.4 (4.400) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 23 (8.4) | 23/116.1 (19.806) |
| 口腔咽頭痛 | 12 (4.4) | 12/131.2 (9.148) |
| 咳嗽 | 7 (2.5) | 7/134.5 (5.205) |
| 胃腸障害 | 31 (11.3) | 31/115.0 (26.954) |
| 下痢 | 8 (2.9) | 8/129.7 (6.170) |
| 嘔吐 | 8 (2.9) | 8/132.7 (6.028) |
| 上腹部痛 | 6 (2.2) | 6/137.8 (4.353) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 57 (20.7) | 57/112.3 (50.742) |
| アトピー性皮膚炎 | 39 (14.2) | 39/122.9 (31.738) |
| ざ瘡 | 7 (2.5) | 7/135.0 (5.185) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 18 (6.5) | 18/124.2 (14.495) |
| 発熱 | 6 (2.2) | 6/134.4 (4.464) |

TEAE: Treatment-emergent adverse event, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC: System organ class, PT: Preferred term, q4w: Every 4 weeks, qw: Once weekly
MedDRA/J 20.1
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE, nP = number of participants with event, PY = participant-years, nP/100 PY = number of participants with at least one event per 100 participant-years
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT.

Only SOC and PTs with at least one PT >= 2% are presented.
For participants with event, total participant-years correspond to the cumulative participant-years up to date of the first event; for participants without event, total participant-years correspond to the cumulative participant-years exposure to the study observation period
Note: TEAEs reported from AD-1434 patients are based on different dosing regimens and drug exposure, ranging for 300 mg q4w to 4 mg/kg qw (~ 300 mg qw).
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_03_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_socpt_2pct_1434_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_2pct_1434_s_t_adol_i.rtf (24JUN2022 1:01)

### 3.1.2.1.3 児童を対象とした海外試験（6 歳以上 12 歳未満）

**R668-AD-1652 試験**

16 週間の投与期間中の TEAE の発現割合は、プラセボ＋TCS 群の方が併合デュピルマブ＋TCS 群よりも高く、用法・用量が異なる 2 つのデュピルマブ＋TCS 群間で同程度であった（表 29）。比較的発現割合が高かった TEAE（いずれかの投与群で発現割合が 2%以上）のうち、プラセボ＋TCS 群と比較してデュピルマブ＋TCS 群で発現割合が高かった事象（併合デュピルマブ＋TCS 群で発現割合が 2%以上高かった事象）は、上咽頭炎、結膜炎、注射部位紅斑、注射部位腫脹、アレルギー性結膜炎、伝染性軟属腫及び皮膚乳頭腫であった（表 29）。対照的に、併合デュピルマブ＋TCS 群と比較してプラセボ＋TCS 群で発現割合が高かった事象（プラセボ＋TCS 群で発現割合が 2%以上高かった事象）は、アトピー性皮膚炎、喘息、頭痛、咳嗽、ウイルス性上気道感染、膿痂疹、感染性皮膚炎、口腔咽頭痛及びインフルエンザであった。

表 29 - Summary of Treatment-emergent Adverse Events Reported by ≥2% of Patients in any Treatment Group by SOC and PT during the 16-Week Treatment Period in Study R668-AD-1652 – SAF

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo + TCS (N=120) | Dupilumab<br>300 mg Q4W + TCS (N=120) | Dupilumab<br>100 mg or 200 mg Q2W + TCS (N=122) | Combined (N=242) |
|---|---|---|---|---|
| Any event | 88 (73.3) | 78 (65.0) | 82 (67.2) | 160 (66.1) |
| 感染症および寄生虫症 | 61 (50.8) | 52 (43.3) | 49 (40.2) | 101 (41.7) |
| 上咽頭炎 | 8 (6.7) | 15 (12.5) | 8 (6.6) | 23 (9.5) |
| 上気道感染 | 12 (10.0) | 13 (10.8) | 10 (8.2) | 23 (9.5) |
| 結膜炎 | 3 (2.5) | 5 (4.2) | 7 (5.7) | 12 (5.0) |
| 伝染性軟属腫 | 1 (0.8) | 2 (1.7) | 5 (4.1) | 7 (2.9) |
| 細菌性結膜炎 | 1 (0.8) | 0 | 5 (4.1) | 5 (2.1) |
| せつ | 3 (2.5) | 2 (1.7) | 1 (0.8) | 3 (1.2) |
| 中耳炎 | 3 (2.5) | 2 (1.7) | 1 (0.8) | 3 (1.2) |
| レンサ球菌性咽頭炎 | 3 (2.5) | 1 (0.8) | 2 (1.6) | 3 (1.2) |
| 鼻炎 | 3 (2.5) | 3 (2.5) | 0 | 3 (1.2) |
| ウイルス性上気道感染 | 6 (5.0) | 2 (1.7) | 1 (0.8) | 3 (1.2) |
| 毛包炎 | 3 (2.5) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (0.8) |
| 膿痂疹 | 5 (4.2) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (0.8) |
| インフルエンザ | 4 (3.3) | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo + TCS (N=120) | Dupilumab<br>300 mg Q4W + TCS (N=120) | Dupilumab<br>100 mg or 200 mg Q2W + TCS (N=122) | Combined (N=242) |
|---|---|---|---|---|
| 感染性皮膚炎 | 5 (4.2) | 0 | 0 | 0 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 (0.8) | 4 (3.3) | 1 (0.8) | 5 (2.1) |
| 皮膚乳頭腫 | 0 | 4 (3.3) | 1 (0.8) | 5 (2.1) |
| 免疫系障害 | 2 (1.7) | 3 (2.5) | 3 (2.5) | 6 (2.5) |
| 食物アレルギー | 0 | 1 (0.8) | 3 (2.5) | 4 (1.7) |
| 神経系障害 | 15 (12.5) | 8 (6.7) | 10 (8.2) | 18 (7.4) |
| 頭痛 | 10 (8.3) | 6 (5.0) | 7 (5.7) | 13 (5.4) |
| 眼障害 | 8 (6.7) | 7 (5.8) | 15 (12.3) | 22 (9.1) |
| アレルギー性結膜炎 | 1 (0.8) | 3 (2.5) | 5 (4.1) | 8 (3.3) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 31 (25.8) | 14 (11.7) | 15 (12.3) | 29 (12.0) |
| 咳嗽 | 9 (7.5) | 3 (2.5) | 5 (4.1) | 8 (3.3) |
| アレルギー性鼻炎 | 5 (4.2) | 3 (2.5) | 4 (3.3) | 7 (2.9) |
| 喘息 | 12 (10.0) | 2 (1.7) | 4 (3.3) | 6 (2.5) |
| 口腔咽頭痛 | 5 (4.2) | 3 (2.5) | 0 | 3 (1.2) |
| 胃腸障害 | 17 (14.2) | 17 (14.2) | 17 (13.9) | 34 (14.0) |
| 嘔吐 | 8 (6.7) | 6 (5.0) | 6 (4.9) | 12 (5.0) |
| 下痢 | 2 (1.7) | 5 (4.2) | 3 (2.5) | 8 (3.3) |
| 上腹部痛 | 5 (4.2) | 4 (3.3) | 2 (1.6) | 6 (2.5) |
| 腹痛 | 3 (2.5) | 2 (1.7) | 3 (2.5) | 5 (2.1) |
| 悪心 | 3 (2.5) | 3 (2.5) | 1 (0.8) | 4 (1.7) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 23 (19.2) | 20 (16.7) | 19 (15.6) | 39 (16.1) |
| アトピー性皮膚炎 | 17 (14.2) | 8 (6.7) | 10 (8.2) | 18 (7.4) |
| 蕁麻疹 | 3 (2.5) | 4 (3.3) | 1 (0.8) | 5 (2.1) |
| 皮膚剥脱 | 0 | 0 | 3 (2.5) | 3 (1.2) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 15 (12.5) | 17 (14.2) | 17 (13.9) | 34 (14.0) |
| 注射部位紅斑 | 2 (1.7) | 5 (4.2) | 7 (5.7) | 12 (5.0) |
| 注射部位腫脹 | 1 (0.8) | 4 (3.3) | 6 (4.9) | 10 (4.1) |
| 発熱 | 4 (3.3) | 4 (3.3) | 3 (2.5) | 7 (2.9) |
| 注射部位疼痛 | 3 (2.5) | 3 (2.5) | 2 (1.6) | 5 (2.1) |

TEAE: Treatment-emergent adverse event, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC: System organ class, PT: Preferred term, q2w: Every 2 weeks, q4w: Every 4 weeks, TCS: Topical corticosteroids
MedDRA/J 22.0
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT in the combined dupilumab group. Only SOC and PTs with at least one PT >= 2% in at least one group are presented.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_03_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_socpt_2pct_w16_1652_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_2pct_w16_1652_s_t_teae_i.rtf (03AUG2022 1:44)

**R668-AD-1434 試験**

OLE試験であるR668-AD-1434試験の6歳以上12歳未満のAD集団では、TEAEは219/368名（59.5%）に認められ、EAIRは245.73名/100人年であった（表30）。比較的発現割合が高かったPT別のTEAE（発現割合が5%以上）は、アトピー性皮膚炎（多くは悪化又は増悪）、上咽頭炎、上気道感染、咳嗽、アレルギー性結膜炎及び頭痛であった（表30及びModule 5.3.5.2 R668-AD-1434 Second-step analysis CSR [Post-text Table 7.2.1.1/1b]）。その他全てのTEAEのPTは被験者の5%未満に報告された（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Second-step analysis CSR [Section 9.2.2.1]）。

表30 - Summary of Treatment-emergent Adverse Events Reported by ≥2% of Patients by SOC and PT in Study R668-AD-1434 – Children ≥6 to <12 Years of Age (SAF)

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Total (N=368)<br>n (%) | nP/PY (nP/100PY) |
|---|---|---|
| Any event | 219 (59.5) | 219/89.1 (245.73) |
| 感染症および寄生虫症 | 149 (40.5) | 149/135.7 (109.77) |
| 上咽頭炎 | 48 (13.0) | 48/213.1 (22.53) |
| 上気道感染 | 34 (9.2) | 34/244.2 (13.92) |
| 細菌性結膜炎 | 10 (2.7) | 10/261.4 (3.83) |
| 耳感染 | 10 (2.7) | 10/264.5 (3.78) |
| レンサ球菌性咽頭炎 | 10 (2.7) | 10/269.5 (3.71) |
| 副鼻腔炎 | 9 (2.4) | 9/267.1 (3.37) |
| 結膜炎 | 8 (2.2) | 8/266.6 (3.00) |
| 口腔ヘルペス | 8 (2.2) | 8/266.3 (3.00) |
| 免疫系障害 [1] | 21 (5.7) | 21/261.4 (8.03) |
| 神経系障害 | 23 (6.3) | 23/242.9 (9.47) |
| 頭痛 | 20 (5.4) | 20/249.4 (8.02) |
| 眼障害 | 41 (11.1) | 41/251.5 (16.30) |
| アレルギー性結膜炎 | 24 (6.5) | 24/259.9 (9.23) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 63 (17.1) | 63/212.6 (29.63) |
| 咳嗽 | 25 (6.8) | 25/245.0 (10.20) |
| 口腔咽頭痛 | 14 (3.8) | 14/256.0 (5.47) |
| アレルギー性鼻炎 | 13 (3.5) | 13/264.9 (4.91) |
| 喘息 | 12 (3.3) | 12/263.8 (4.55) |
| 鼻出血 | 9 (2.4) | 9/266.9 (3.37) |
| 胃腸障害 | 30 (8.2) | 30/233.4 (12.85) |
| 嘔吐 | 13 (3.5) | 13/256.0 (5.08) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Total (N=368)<br>n (%) | nP/PY (nP/100PY) |
|---|---|---|
| 皮膚および皮下組織障害 | 87 (23.6) | 87/211.6 (41.12) |
| アトピー性皮膚炎 | 58 (15.8) | 58/234.0 (24.79) |
| 蕁麻疹 | 9 (2.4) | 9/268.4 (3.35) |
| 発疹 | 8 (2.2) | 8/267.0 (3.00) |
| 筋骨格系および結合組織障害 [2] | 15 (4.1) | 15/252.8 (5.93) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 40 (10.9) | 40/241.4 (16.57) |
| 発熱 | 16 (4.3) | 16/257.8 (6.21) |
| 障害、中毒および処置合併症 [3] | 26 (7.1) | 26/249.0 (10.44) |

TEAE: Treatment-emergent adverse event, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC: System organ class, PT: Preferred term, q4w: Every 4 weeks, qw: Once weekly
MedDRA/J 21.1
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE, nP = number of participants with event, PY = participant-years, nP/100 PY = number of participants with at least one event per 100 participant-years
For patients with event, total participant-years correspond to the cumulative participant-years up to date of the first event; for patients without event, total participant-years correspond to the cumulative participant-years exposure to the study observation period
Note: TEAEs reported from AD-1434 patients are based on different dosing regimens and drug exposure, ranging from 300 mg q4w to 4 mg/kg qw (approx. equivalent to 300 mg qw).
[1] Most common PT: Food allergy（食物アレルギー） (7 patients, 1.9%)
[2] Most common PT: Arthralgia（関節痛） (5 patients, 1.4%)
[3] Most common PTs: Contusion（挫傷） and Upper limb fracture（上肢骨折） (both 5 patients, 1.4%)
Source: PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_03_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_socpt_2pct_1434_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_2pct_1434_s_t_child_i.rtf (24JUN2022 1:01)

### 3.1.2.1.4 乳幼児を対象とした海外試験（生後 6 か月以上 6 歳未満）

**R668-AD-1539 試験 Part B**

16 週間の投与期間中の TEAE の発現割合は、デュピルマブ＋TCS 群と比較してプラセボ＋TCS 群で高かった（表 31）。比較的発現割合が高かった PT 別の TEAE（いずれかの投与群で発現割合が 3%以上）のうち、デュピルマブ＋TCS 群と比較してプラセボ＋TCS 群で発現割合が高かった事象は、アトピー性皮膚炎、上咽頭炎、発熱、上気道感染、膿痂疹、リンパ節症、喘息、咳嗽、蕁麻疹、ウイルス性気道感染及びブドウ球菌皮膚感染であった。対照的に、プラセボ＋TCS 群と比較してデュピルマブ＋TCS 群で発現割合が高かった事象は、伝染性軟属腫、結膜炎、ウイルス性胃腸炎、鼻漏及び齲歯であった。

表 31 - Summary of Treatment-emergent Adverse Events Reported by ≥3% of Patients in any Treatment Group by SOC and PT during the 16-Week Treatment Period in Study R668-AD-1539 Part B – SAF

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo + TCS<br>(N=78) | Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS<br>(N=83) |
|---|---|---|
| Any event | 58 (74.4) | 53 (63.9) |
| 感染症および寄生虫症 | 40 (51.3) | 35 (42.2) |
| 上咽頭炎 | 7 (9.0) | 7 (8.4) |
| 上気道感染 | 6 (7.7) | 5 (6.0) |
| 伝染性軟属腫 | 2 (2.6) | 4 (4.8) |
| 結膜炎 | 0 | 3 (3.6) |
| ウイルス性胃腸炎 | 0 | 3 (3.6) |
| 膿痂疹 | 6 (7.7) | 3 (3.6) |
| ウイルス性気道感染 | 3 (3.8) | 0 |
| ブドウ球菌皮膚感染 | 3 (3.8) | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 7 (9.0) | 6 (7.2) |
| リンパ節症 | 6 (7.7) | 3 (3.6) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 15 (19.2) | 9 (10.8) |
| 鼻漏 | 1 (1.3) | 4 (4.8) |
| 喘息 | 5 (6.4) | 3 (3.6) |
| 咳嗽 | 5 (6.4) | 0 |
| 胃腸障害 | 6 (7.7) | 8 (9.6) |
| 齲歯 | 0 | 4 (4.8) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 28 (35.9) | 17 (20.5) |
| アトピー性皮膚炎 | 25 (32.1) | 11 (13.3) |
| 蕁麻疹 | 4 (5.1) | 1 (1.2) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 9 (11.5) | 5 (6.0) |
| 発熱 | 7 (9.0) | 1 (1.2) |

TEAE: Treatment-emergent adverse event, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC: System organ class, PT: Preferred term, q4w: Every 4 weeks, TCS: Topical corticosteroids
MedDRA/J 23.1
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT in the dupilumab group.
Only SOC and PTs with at least one PT >=3% in at least one group are presented.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_03_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_socpt_3pct_w16_1539b_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_3pct_w16_1539b_s_t_i.rtf (03AUG2022 1:44)

**R668-AD-1434 試験**

OLE 試験である R668-AD-1434 試験の生後 6 か月以上 6 歳未満の AD 集団では、TEAE は 109/180 名（60.6%）に認められ、EAIR は 228.675 名/100 人年であった（表 32）。

比較的発現割合が高かった PT 別の TEAE（発現割合が 5%以上）は、上咽頭炎、上気道感染、発熱、咳嗽、蕁麻疹、アトピー性皮膚炎（多くは悪化又は増悪）、鼻漏及び食物アレルギーであった。

表 32 - Summary of Treatment-emergent Adverse Events Reported by ≥2% of Patients by SOC and PT in Study R668-AD-1434 – Younger Children ≥6 Months to <6 Years of Age (SAF)

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Total (N=180)<br>n (%) | nP/PY (nP/100PY) |
|---|---|---|
| Any event | 109 (60.6) | 109/47.7 (228.675) |
| 感染症および寄生虫症 | 75 (41.7) | 75/68.3 (109.773) |
| 上咽頭炎 | 23 (12.8) | 23/109.0 (21.092) |
| 上気道感染 | 21 (11.7) | 21/116.5 (18.021) |
| 耳感染 | 7 (3.9) | 7/124.6 (5.616) |
| 膿痂疹 | 6 (3.3) | 6/126.5 (4.743) |
| 結膜炎 | 5 (2.8) | 5/134.6 (3.715) |
| レンサ球菌性咽頭炎 | 5 (2.8) | 5/129.7 (3.855) |
| 副鼻腔炎 | 4 (2.2) | 4/132.4 (3.020) |
| 皮膚感染 | 4 (2.2) | 4/132.1 (3.028) |
| ウイルス性上気道感染 | 4 (2.2) | 4/133.8 (2.989) |
| 免疫系障害 | 18 (10.0) | 18/113.6 (15.840) |
| 食物アレルギー | 9 (5.0) | 9/128.5 (7.004) |
| 過敏症 | 5 (2.8) | 5/131.6 (3.800) |
| 季節性アレルギー | 4 (2.2) | 4/135.4 (2.954) |
| 眼障害 | 23 (12.8) | 23/115.7 (19.886) |
| アレルギー性結膜炎 | 7 (3.9) | 7/130.6 (5.362) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 36 (20.0) | 36/106.7 (33.747) |
| 咳嗽 | 15 (8.3) | 15/122.9 (12.210) |
| 鼻漏 | 11 (6.1) | 11/129.3 (8.510) |
| 喘息 | 6 (3.3) | 6/131.6 (4.560) |
| 鼻出血 | 4 (2.2) | 4/135.5 (2.951) |
| 胃腸障害 | 14 (7.8) | 14/123.9 (11.297) |
| 下痢 | 7 (3.9) | 7/129.6 (5.402) |
| 嘔吐 | 7 (3.9) | 7/129.8 (5.392) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 29 (16.1) | 29/100.7 (28.801) |
| 蕁麻疹 | 13 (7.2) | 13/124.7 (10.422) |
| アトピー性皮膚炎 | 12 (6.7) | 12/119.8 (10.015) |
| 発疹 | 6 (3.3) | 6/124.6 (4.814) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Total (N=180)<br>n (%) | nP/PY (nP/100PY) |
|---|---|---|
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 27 (15.0) | 27/100.3 (26.924) |
| 発熱 | 21 (11.7) | 21/111.0 (18.911) |

TEAE: Treatment-emergent adverse event, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA/J 23.1
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE, nP = number of participants with event, PY = participant-years, nP/100 PY = number of participants with at least one event per 100 participant-years
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT.
Only SOC and PTs with at least one PT >=2% are presented.
For patients with event, total participant-years correspond to the cumulative participant-years up to date of the first event; for patients without event, total participant-years correspond to the cumulative participant-years exposure to the study observation period
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_03_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_socpt_2pct_1434_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_2pct_1434_s_t_young_i.rtf (24JUN2022 1:01)

### 3.1.2.2 治験薬投与下で発現した有害事象の重症度

#### 3.1.2.2.1 日本人小児を対象とした国内試験（生後 6 か月以上 18 歳未満）

**EFC16823 試験**

**ランダム化投与期間：**

ランダム化投与期間において、軽度の TEAE はデュピルマブ群で 18 名（60.0%）及びプラセボ群で 19 名（59.4%）に、中等度の TEAE はデュピルマブ群で 2 名（6.7%）及びプラセボ群で 2 名（6.3%）に認められた。デュピルマブ群及びプラセボ群のいずれにおいても、重度の TEAE は認められなかった（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.12.1]）。

**Week 24 までのデュピルマブ曝露期間：**

Week 24 までのデュピルマブ曝露期間において、全体集団では軽度及び中等度の TEAE はそれぞれ 38 名（61.3%）及び 4 名（6.5%）に認められ、重度の TEAE は認められなかった（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.12.2]）。

**Week 52 までのデュピルマブ曝露期間：**

Week 52 までのデュピルマブ曝露期間において、軽度、中等度及び重度の TEAE を少なくとも 1 件以上発現した被験者は、それぞれ 50 名、12 名及び 1 名であった（Module 5.3.5.1 EFC16823 Second-step analysis CSR Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.12.2]）。

#### 3.1.2.2.2 思春期を対象とした海外試験（12 歳以上 18 歳未満）

**R668-AD-1526 試験**

16 週間の投与期間中の重度の TEAE の発現割合は全体的に低く、3 つの投与群間で同程度であった（表 33）。いずれかの投与群で被験者の 2 名以上に報告された PT 別の重度の TEAE は、デュピルマブ q4w 群の 2 名に認められたアトピー性皮膚炎のみであった。全治験期間の重度の TEAE の安全性の

結果は、16 週間の投与期間と同様であった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR [Post-text Table 7.3.1.4/1]及び[Section 9.2.3.3]）。

表 33 - Summary of Severe Treatment-emergent Adverse Events by SOC and PT during the 16-Week Treatment Period in Study R668-AD-1526 – SAF

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo (N=85) | Dupilumab 300 mg Q4W (N=83) | Dupilumab 200 mg or 300 mg Q2W (N=82) | Combined (N=165) |
|---|---|---|---|---|
| Any event | 1 (1.2) | 3 (3.6) | 2 (2.4) | 5 (3.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| 虫垂炎 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| リンパ節炎 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| 免疫系障害 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| 食物アレルギー | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| 肝胆道系障害 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| 胆道仙痛 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 | 2 (2.4) | 0 | 2 (1.2) |
| アトピー性皮膚炎 | 0 | 2 (2.4) | 0 | 2 (1.2) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| 顎の骨折 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |

TEAE: Treatment-emergent adverse event, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC: System organ class, PT: Preferred term, q2w: Every 2 weeks, q4w: Every 4 weeks
MedDRA/J 20.1
n (%) = number and percentage of participants with at least one severe TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT in the combined dupilumab group.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_03_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_socpt_w16_1526_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_w16_1526_s_t_sev_i.rtf (03AUG2022 1:44)

**R668-AD-1434 試験**

OLE 試験である R668-AD-1434 試験の 12 歳以上 18 歳未満の AD 集団では、ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であり、重度の TEAE は被験者の 2.5%（7/275 名）に認められた。7 名の重度の TEAE の内訳は、アトピー性皮膚炎（増悪又は悪化）2 名、下痢 1 名、顔面骨骨折 1 名、四肢痛 1 名、動脈管開存症 1 名及びアレルギー性結膜炎 1 名であった。アレルギー性結膜炎はデュピルマブとの因果関係が否定できないと判断された（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 First-step analysis CSR [Section 9.2.4]及び[Post-text Table 7.3.1.3/1a]）。

### 3.1.2.2.3 児童を対象とした海外試験（6 歳以上 12 歳未満）

**R668-AD-1652 試験**

16 週間の投与期間中の重度の TEAE の発現割合は全体的に低く、デュピルマブ＋TCS 群と比較してプラセボ＋TCS 群で高かった（表 34）。いずれかの投与群で被験者の 2 名以上に報告された PT 別の重度の TEAE は、プラセボ＋TCS 群の 2.5%（3/120 名）に認められたアトピー性皮膚炎のみであった。

表 34 - Summary of severe Treatment-emergent Adverse Events by SOC and PT during the 16-Week Treatment Period in Study R668-AD-1652 – SAF

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo + TCS (N=120) | Dupilumab<br>300 mg Q4W + TCS (N=120) | Dupilumab<br>100 mg or 200 mg Q2W + TCS (N=122) | Combined (N=242) |
|---|---|---|---|---|
| Any event | 7 (5.8) | 0 | 3 (2.5) | 3 (1.2) |
| 感染症および寄生虫症 | 4 (3.3) | 0 | 2 (1.6) | 2 (0.8) |
| ウイルス性胃腸炎 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 気道感染 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 感染性皮膚炎 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 単純ヘルペス | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 膿痂疹 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 上咽頭炎 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 鼻炎 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 眼障害 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| アレルギー性結膜炎 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| アレルギー性鼻炎 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 3 (2.5) | 0 | 0 | 0 |
| アトピー性皮膚炎 | 3 (2.5) | 0 | 0 | 0 |

TEAE: Treatment-emergent adverse event, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC: System organ class, PT: Preferred term, q2w: Every 2 weeks, q4w: Every 4 weeks, TCS: Topical corticosteroids
MedDRA/J 22.0
n (%) = number and percentage of participants with at least one severe TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT in the combined dupilumab group.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_03_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_socpt_w16_1652_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_w16_1652_s_t_sev_i.rtf (03AUG2022 1:44)

**R668-AD-1434 試験**

OLE 試験である R668-AD-1434 試験の 6 歳以上 12 歳未満の AD 集団では、ほとんどの TEAE は軽度であり、重度の TEAE は 12/368 名（3.3%）に認められた。この 12 名のうち、重度のアナフィラキシー反応が 3 名（0.8%）、重度のアトピー性皮膚炎（増悪又は悪化）が 3 名（0.8%）に認められた。重度のアナフィラキシー反応 3 名の 3 件のうち、2 件は原因不明、1 件は原因が食物（詳細不明）と報告された。これら事象はいずれも発現時期にデュピルマブ投与との時間的な関連性が認められなかった

ため、3 件とも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。3 件のアナフィラキシー反応は全て消失し、被験者は再発することなく投与を継続した。その他の重度の TEAE はいずれも各 1 名に認められた。その内訳は、アレルギー性浮腫、食物アレルギー、過敏症、脱毛症、びまん性脱毛症、細菌性結膜炎、感染性皮膚炎、肺炎、リンパ節症、好中球減少症、好酸球増加症及びリンパ節痛であった（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Second-step analysis CSR [Section 9.2.4]）。

### 3.1.2.2.4 乳幼児を対象とした海外試験（生後 6 か月以上 6 歳未満）

**R668-AD-1539 試験 Part B**

16 週間の投与期間中の重度の TEAE の発現割合は、デュピルマブ＋TCS 群（2/83 名［2.4%］）と比較してプラセボ＋TCS 群（10/78 名［12.8%］）で高かった（表 35）。いずれかの投与群で被験者の 2 名以上に報告された重度の TEAE の PT は、プラセボ＋TCS 群の 6 名（7.7%）に認められたアトピー性皮膚炎のみであった。

表 35 - Summary of Severe Treatment-emergent Adverse Events by SOC and PT during the 16-Week Treatment Period in Study R668-AD-1539 Part B – SAF

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo + TCS (N=78) | Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83) |
|---|---|---|
| Any event | 10 (12.8) | 2 (2.4) |
| 感染症および寄生虫症 | 4 (5.1) | 0 |
| ブドウ球菌性蜂巣炎 | 1 (1.3) | 0 |
| 感染性皮膚炎 | 1 (1.3) | 0 |
| ブドウ球菌性菌血症 | 1 (1.3) | 0 |
| ブドウ球菌皮膚感染 | 1 (1.3) | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 1 (1.2) |
| 好酸球増加症 | 0 | 1 (1.2) |
| 眼障害 | 0 | 1 (1.2) |
| 眼瞼炎 | 0 | 1 (1.2) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 7 (9.0) | 0 |
| アトピー性皮膚炎 | 6 (7.7) | 0 |
| そう痒症 | 1 (1.3) | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (1.3) | 0 |
| 頭部損傷 | 1 (1.3) | 0 |

TEAE: Treatment-emergent adverse event, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC: System organ class, PT: Preferred term, q4w: Every 4 weeks, TCS: Topical corticosteroids
MedDRA/J 23.1
n (%) = number and percentage of participants with at least one severe TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT in the dupilumab group.

**R668-AD-1434 試験**

OLE試験であるR668-AD-1434試験の生後6か月以上6歳未満のAD集団では、重度のTEAEは3/180名（1.7%）に認められ、その内訳は、眼瞼炎（1名）、アナフィラキシー反応（1名）及び蕁麻疹（1名）であった（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Third-step analysis CSR [Section 9.2.4]）。

### 3.1.2.3 治験薬との因果関係が否定できない治験薬投与下で発現した有害事象

#### 3.1.2.3.1 日本人小児を対象とした国内試験（生後 6 か月以上 18 歳未満）

**EFC16823 試験**

**ランダム化投与期間：**

ランダム化投与期間において、治験薬との因果関係が否定できないTEAE（治験担当医師による因果関係判定）の発現割合は、デュピルマブ群の方がプラセボ群よりも高かった（それぞれ5名［16.7%］及び3名［9.4%］）。比較的発現割合が高かった治験薬との因果関係が否定できないPT別のTEAE（いずれかの投与群で発現割合が5%以上）は、アレルギー性結膜炎であった（デュピルマブ群：2名［6.7%］、プラセボ群：0名［0%］）（表36）。

表 36 - Summary of Treatment-emergent Treatment-related Adverse Events by SOC and PT during the 16-week Treatment Period in Study EFC16823 - Safety Population

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=32) | Dupilumab<br>(N=30) |
|---|---|---|
| Any event | 3 (9.4) | 5 (16.7) |
| 神経系障害 | 0 | 2 (6.7) |
| 頭痛 | 0 | 1 (3.3) |
| 失神 | 0 | 1 (3.3) |
| 眼障害 | 0 | 2 (6.7) |
| アレルギー性結膜炎 | 0 | 2 (6.7) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (3.1) | 2 (6.7) |
| 疲労 | 0 | 1 (3.3) |
| 末梢腫脹 | 0 | 1 (3.3) |
| 注射部位発疹 | 1 (3.1) | 0 |
| 臨床検査 | 2 (6.3) | 0 |
| 血中アルブミン増加 | 1 (3.1) | 0 |
| 血中尿酸増加 | 1 (3.1) | 0 |

TEAE: Treatment-emergent adverse event, IMP: Investigational medicinal product, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA/J 24.1

n (%) = number and percentage of participants with at least one treatment-emergent treatment-related adverse event
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT in the dupilumab group.
Current data cutoff: [redacted]20[redacted]
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD 2022 03 JPN/REPORT/PGM/m274 ae socpt w16 16823 s t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_w16_16823_s_t_terelae_i.rtf (24JUN2022 1:01)

**Week 24 までのデュピルマブ曝露期間：**

Week 24 までのデュピルマブ曝露期間において、治験薬（デュピルマブ）との因果関係が否定できない TEAE（治験担当医師による因果関係判定）の発現割合は、全体で 12/62 名（19.4%）であった。比較的発現割合が高かった治験薬との因果関係が否定できない PT 別の TEAE（全体で発現割合が 5%以上)はアレルギー性結膜炎であり、全体で5名(8.1%)(デュピルマブ／デュピルマブ群:3名[10.0%]、プラセボ／デュピルマブ群：2名［6.3%］）に認められた（表 37）。

好中球減少症は、デュピルマブ／デュピルマブ群の 1 名（3.3%）に報告された。当該事象は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。本事象の重症度は軽度であった（好中球数がベースラインの $1.74 \times 10^9$/L から Week 4 で $0.81 \times 10^9$/L に減少）。本事象は治験薬の投与継続中に消失した（一時的な中断あり）。当該被験者に感染症は報告されなかった。

表 37 - Summary of Treatment-emergent Treatment-related Adverse Events by SOC and PT during the Dupilumab Exposure Period up to Week 24 in Study EFC16823 - Safety Population

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo/Dupilumab (N=32) | Dupilumab/Dupilumab (N=30) | All (N=62) |
|---|---|---|---|
| Any event | 2 (6.3) | 10 (33.3) | 12 (19.4) |
| **感染症および寄生虫症** | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 膿痂疹 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| **血液およびリンパ系障害** | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 好中球減少症 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| **神経系障害** | 0 | 2 (6.7) | 2 (3.2) |
| 頭痛 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 失神 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| **眼障害** | 2 (6.3) | 3 (10.0) | 5 (8.1) |
| アレルギー性結膜炎 | 2 (6.3) | 3 (10.0) | 5 (8.1) |
| **胃腸障害** | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 腹部不快感 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| **筋骨格系および結合組織障害** | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 関節痛 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | 0 | 2 (6.7) | 2 (3.2) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo/Dupilumab<br>(N=32) | Dupilumab/Dupilumab<br>(N=30) | All<br>(N=62) |
|---|---|---|---|
| 疲労 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 末梢腫脹 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |

TEAE: Treatment-emergent adverse event, IMP: Investigational medicinal product, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA/J 24.1
n (%) = number and percentage of participants with at least one treatment-emergent treatment-related adverse event
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT in the dupilumab/dupilumab group.
Current data cutoff: [redacted]20[redacted]
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD 2022 03 JPN/REPORT/PGM/m274 ae socpt w24 16823 s t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_w24_16823_s_t_terelae_i.rtf (24JUN2022 1:01)

**Week 52 までのデュピルマブ曝露期間：**

Week 52 までのデュピルマブ曝露期間において、治験薬（デュピルマブ）との因果関係が否定できない TEAE（治験担当医師による因果関係判定）の発現割合は、全体で 16/62 名（25.8%）であった。比較的発現割合が高かった治験薬との因果関係が否定できない PT 別の TEAE（全体で発現割合が 5%以上）はアレルギー性結膜炎であり、全体で7名（11.3%）（デュピルマブ／デュピルマブ群:4名［13.3%］、プラセボ／デュピルマブ群：3 名［9.4%］）に認められた（表 38）。

好中球減少症は、デュピルマブ曝露期間において 2 名（3.2%）に報告された（2 名中 1 名に認められた好中球減少症は second-step analysis の OLE 期間中に発現した新たな TEAE であった）。いずれの事象も軽度で、治験薬投与中止に至ることなく消失した。

その他の治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、いずれも各 1 名に報告された。

表 38 - Summary of Treatment-emergent Treatment-related Adverse Events by SOC and PT during the Dupilumab Exposure Period up to Week 52 in Study EFC16823 - Safety Population

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo/Dupilumab<br>(N=32) | Dupilumab/Dupilumab<br>(N=30) | All<br>(N=62) |
|---|---|---|---|
| Any event | 4 (12.5) | 12 (40.0) | 16 (25.8) |
| 感染症および寄生虫症 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 膿痂疹 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (3.1) | 1 (3.3) | 2 (3.2) |
| 好中球減少症 | 1 (3.1) | 1 (3.3) | 2 (3.2) |
| 神経系障害 | 0 | 2 (6.7) | 2 (3.2) |
| 頭痛 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 失神 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 眼障害 | 3 (9.4) | 4 (13.3) | 7 (11.3) |
| アレルギー性結膜炎 | 3 (9.4) | 4 (13.3) | 7 (11.3) |
| 胃腸障害 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 腹部不快感 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo/Dupilumab<br>(N=32) | Dupilumab/Dupilumab<br>(N=30) | All<br>(N=62) |
|---|---|---|---|
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 関節痛 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 3 (10.0) | 3 (4.8) |
| 疲労 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 注射部位腫脹 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 末梢腫脹 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 臨床検査 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 好酸球数増加 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |

TEAE: Treatment-emergent adverse event, IMP: Investigational medicinal product, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA/J 25.0
n (%) = number and percentage of participants with at least one treatment-emergent treatment-related adverse event
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT in the dupilumab/dupilumab group.
Current data cutoff: [redacted]20[redacted]
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD 2022 03 JPN/REPORT/PGM/m274 ae socpt w52 16823 s t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_w52_16823_s_t_terelae_i.rtf (05DEC2022 23:45)

### 3.1.2.3.2 思春期を対象とした海外試験（12 歳以上 18 歳未満）

**R668-AD-1526 試験**

16 週間の投与期間中の治験薬との因果関係が否定できない TEAE（治験担当医師による因果関係判定）の発現割合は、プラセボ群又はデュピルマブ q4w 群と比較して、デュピルマブ q2w 群で高かった（表 39）。これは主に、他の 2 群と比較して、デュピルマブ q2w 群で注射部位反応（HLT）の発現割合が高かったことによるものであった。結膜炎（PT）の発現割合も、プラセボ群と比較して、デュピルマブ q2w 群で高かった。

全治験期間（約 28 週間）での治験薬との因果関係が否定できない TEAE に関する安全性の結果は、16 週間の投与期間と同様であった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR [Post-text Table 7.4.1.1/1]及び[Section 9.2.4.3]）。

表 39 - Summary of Treatment-emergent Treatment-related Adverse Events Reported by ≥2% of Patients in any Treatment Group by SOC and PT during the 16-Week Treatment Period in Study R668-AD-1526 - SAF

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=85) | Dupilumab<br>300 mg Q4W<br>(N=83) | Dupilumab<br>200 mg or 300 mg Q2W<br>(N=82) | Combined<br>(N=165) |
|---|---|---|---|---|
| Any event | 13 (15.3) | 12 (14.5) | 18 (22.0) | 30 (18.2) |
| 感染症および寄生虫症 | 4 (4.7) | 6 (7.2) | 7 (8.5) | 13 (7.9) |
| 結膜炎 | 0 | 1 (1.2) | 3 (3.7) | 4 (2.4) |
| 単純ヘルペス | 0 | 2 (2.4) | 0 | 2 (1.2) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo (N=85) | Dupilumab 300 mg Q4W (N=83) | Dupilumab 200 mg or 300 mg Q2W (N=82) | Combined (N=165) |
|---|---|---|---|---|
| 上気道感染 | 2 (2.4) | 0 | 2 (2.4) | 2 (1.2) |
| 眼障害 | 2 (2.4) | 3 (3.6) | 3 (3.7) | 6 (3.6) |
| アレルギー性結膜炎 | 2 (2.4) | 3 (3.6) | 3 (3.7) | 6 (3.6) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 4 (4.7) | 3 (3.6) | 8 (9.8) | 11 (6.7) |
| 注射部位疼痛 | 1 (1.2) | 0 | 3 (3.7) | 3 (1.8) |
| 注射部位腫脹 | 1 (1.2) | 0 | 3 (3.7) | 3 (1.8) |
| 注射部位紅斑 | 1 (1.2) | 0 | 2 (2.4) | 2 (1.2) |
| 注射部位そう痒感 | 2 (2.4) | 0 | 2 (2.4) | 2 (1.2) |
| 注射部位熱感 | 0 | 0 | 2 (2.4) | 2 (1.2) |

TEAE: Treatment-emergent adverse event, IMP: Investigational medicinal product, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC: System organ class, PT: Preferred term, q2w: Every 2 weeks, q4w: Every 4 weeks
MedDRA/J 20.1
n (%) = number and percentage of participants with at least one treatment-emergent treatment-related adverse event
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT in the combined dupilumab group. Only SOC and PTs with at least one PT >=2% in at least one group are presented.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_03_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_socpt_2pct_w16_1526_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_2pct_w16_1526_s_t_terelae_i.rtf (03AUG2022 1:44)

**R668-AD-1434 試験**

OLE 試験である R668-AD-1434 試験の 12 歳以上 18 歳未満の AD 集団では、治験薬との因果関係が否定できない TEAE（治験担当医師による因果関係判定）は 9.5%（26/275 名）に認められた。最も発現割合が高かった治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（SOC）に属する TEAE（3.3%［9/275 名］）であり、これには注射部位反応が含まれ、注射部位腫瘤及び注射部位浮腫が各 3 名（1.1%）、注射部位紅斑及び注射部位腫脹が各 2 名（0.7%）に報告された。2 名以上に報告された治験薬との因果関係が否定できないその他の TEAE は、上咽頭炎、口腔ヘルペス、アトピー性皮膚炎、アレルギー性結膜炎、眼乾燥及び口腔咽頭痛（各 2 名）であった（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 First-step analysis CSR [Section 9.2.5]及び[Post-text Table 7.4.1.1/1a]）。

### 3.1.2.3.3 児童を対象とした海外試験（6 歳以上 12 歳未満）

**R668-AD-1652 試験**

16 週間の投与期間中の治験薬との因果関係が否定できない TEAE（治験担当医師による因果関係判定）の発現割合は、デュピルマブの各投与群間では同程度であり、プラセボ＋TCS 群と比較してデュピルマブの各投与群で高かった（表 40）。これは主に、プラセボ＋TCS 群と比較して、デュピルマブの各投与群で注射部位反応の発現割合が高かったことによるものであった。結膜炎の発現割合も、プラセボ＋TCS 群と比較して、デュピルマブの各投与群で高かった。

全治験期間（約 28 週間）での治験薬との因果関係が否定できない TEAE に関する安全性の結果は、16 週間の投与期間と同様であった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR [Post-text Table 7.4.1.1/1]及び[Section 9.2.4.3]）。

表 40 - Summary of Treatment-emergent Treatment-related Adverse events Reported by ≥2% of Patients in any Treatment Group by SOC and PT during the 16-Week Treatment Period in Study R668-AD-1652 – SAF

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo + TCS (N=120) | Dupilumab 300 mg Q4W + TCS (N=120) | Dupilumab 100 mg or 200 mg Q2W + TCS (N=122) | Combined (N=242) |
|---|---|---|---|---|
| Any event | 13 (10.8) | 24 (20.0) | 30 (24.6) | 54 (22.3) |
| **感染症および寄生虫症** | 4 (3.3) | 9 (7.5) | 12 (9.8) | 21 (8.7) |
| 結膜炎 | 1 (0.8) | 4 (3.3) | 6 (4.9) | 10 (4.1) |
| 細菌性結膜炎 | 0 | 0 | 3 (2.5) | 3 (1.2) |
| 上気道感染 | 0 | 3 (2.5) | 0 | 3 (1.2) |
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | 6 (5.0) | 10 (8.3) | 12 (9.8) | 22 (9.1) |
| 注射部位紅斑 | 2 (1.7) | 3 (2.5) | 7 (5.7) | 10 (4.1) |
| 注射部位腫脹 | 1 (0.8) | 2 (1.7) | 6 (4.9) | 8 (3.3) |
| 注射部位疼痛 | 1 (0.8) | 3 (2.5) | 1 (0.8) | 4 (1.7) |

TEAE: Treatment-emergent adverse event, IMP: Investigational medicinal product, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC: System organ class, PT: Preferred term, q2w: Every 2 weeks, q4w: Every 4 weeks, TCS: Topical corticosteroids
MedDRA/J 22.0
n (%) = number and percentage of participants with at least one treatment-emergent treatment-related adverse event
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT in the combined dupilumab group. Only SOC and PTs with at least one PT >=2% in at least one group are presented.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_03_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_socpt_2pct_w16_1652_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_2pct_w16_1652_s_t_terelae_i.rtf (03AUG2022 1:44)

**R668-AD-1434 試験**

OLE 試験である R668-AD-1434 試験の 6 歳以上 12 歳未満の AD 集団では、治験薬との因果関係が否定できない TEAE（治験担当医師による因果関係判定）は 52/368 名（14.1%）に認められた。5 名以上に報告された事象は、アレルギー性結膜炎（7/368 名［1.9%］）、注射部位紅斑（6/368 名［1.6%］）及び注射部位疼痛（5/368 名［1.4%］）であった（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Second-step analysis CSR [Section 9.2.5]）。

### 3.1.2.3.4 乳幼児を対象とした海外試験（生後 6 か月以上 6 歳未満）

**R668-AD-1539 試験 Part B**

16 週間の投与期間中の治験薬との因果関係が否定できない TEAE（治験担当医師による因果関係判定）の発現割合は、プラセボ＋TCS 群（5/78 名［6.4%］）と比較してデュピルマブ＋TCS 群（9/83 名［10.8%］）で高かった（表 41）。

いずれかの投与群で 2 名以上に報告された治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、デュピルマブ＋TCS 群に認められた結膜炎（3/83 名［3.6%］）及びプラセボ＋TCS 群に認められたアトピー性皮膚炎（2/78 名［2.6%］）であった。治験薬との因果関係が否定できない重度の TEAE は各投与群で 1 名に認められ、デュピルマブ＋TCS 群では眼瞼炎、プラセボ＋TCS 群ではアトピー性皮膚炎であった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR [Section 5.2.1.2.3]）。

表 41 - Summary of treatment-Emergent Treatment-related Adverse Events by SOC and PT during the 16-Week Treatment Period in Study R668-AD-1539 Part B – SAF

| **PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS**<br>**Preferred Term n(%)** | **Placebo + TCS (N=78)** | **Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)** |
|---|---|---|
| Any event | 5 (6.4) | 9 (10.8) |
| 感染症および寄生虫症 | 2 (2.6) | 4 (4.8) |
| 結膜炎 | 0 | 3 (3.6) |
| ヘルペスウイルス感染 | 0 | 1 (1.2) |
| 膿痂疹 | 1 (1.3) | 0 |
| ＲＳウイルス感染 | 1 (1.3) | 0 |
| ブドウ球菌感染 | 1 (1.3) | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 1 (1.2) |
| 好酸球増加症 | 0 | 1 (1.2) |
| 眼障害 | 0 | 1 (1.2) |
| 眼瞼炎 | 0 | 1 (1.2) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 (2.6) | 2 (2.4) |
| 紅斑 | 0 | 1 (1.2) |
| 毛髪成長異常 | 0 | 1 (1.2) |
| アトピー性皮膚炎 | 2 (2.6) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (2.6) | 2 (2.4) |
| 注射部位紅斑 | 0 | 1 (1.2) |
| 注射部位腫脹 | 0 | 1 (1.2) |
| 注射部位浮腫 | 1 (1.3) | 0 |
| 注射部位蕁麻疹 | 1 (1.3) | 0 |

TEAE: Treatment-emergent adverse event, IMP: Investigational medicinal product, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC: System organ class, PT: Preferred term, q4w: Every 4 weeks, TCS: Topical corticosteroids
MedDRA/J 23.1
n (%) = number and percentage of participants with at least one treatment-emergent treatment-related adverse event
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT in the dupilumab group.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_03_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_socpt_w16_1539b_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_w16_1539b_s_t_terelae_i.rtf (03AUG2022 1:44)

**R668-AD-1434 試験**

OLE 試験である R668-AD-1434 試験の生後 6 か月以上 6 歳未満の AD 集団では、治験薬との因果関係が否定できない TEAE（治験担当医師による因果関係判定）は 15/180 名（8.3%）に認められた。比較的発現割合が高かった治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、結膜炎（3 名）、眼瞼炎、アレルギー性結膜炎及び蕁麻疹（各 2 名）であった。治験薬との因果関係が否定できないその他の全ての TEAE は各 1 名に認められ、その内訳は、前房の炎症、上強膜炎、眼の炎症、眼そう痒症、眼瞼刺激、虹彩炎、上咽頭炎、レンサ球菌性咽頭炎、上気道感染、注射部位腫瘤、注射部位疼痛及び下痢であった（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Third-step analysis CSR [Section 9.2.5]）。

### 3.1.3 死亡

小児 AD の臨床開発プログラム（EFC16823 試験、R668-AD-1526 試験、R668-AD-1652 試験、R668-AD-1539 試験 Part B 及び R668-AD-1434 試験）では、死亡は認められなかった。

### 3.1.4 その他の重篤な有害事象

各治験における治験薬投与下で発現した SAE を要約した。治験薬投与下で発現した SAE の個別症例の詳細は、個々の CSR に示す（3.3 項）。

#### 3.1.4.1 日本人小児を対象とした国内試験（生後 6 か月以上 18 歳未満）

**EFC16823 試験**

**ランダム化投与期間：**

ランダム化投与期間において、治験薬投与下で発現した SAE は、デュピルマブ群の 1 名（3.3%）及びプラセボ群の 1 名（3.1%）に報告された（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR [Section 5.2.2.2]）。

治験薬投与下で発現した SAE は以下のとおりであった。

- デュピルマブ群：1 名（3.3%）に末端回腸炎の SAE が後観察期間中の Day 60 に認められた。当該被験者は治験薬投与前に発現した AE（Day −34 に認められた好中球数減少）のために Day 1 の治験薬初回投与後に治験薬投与を中止した。当該事象は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定され、治験期間中に消失した。
- プラセボ群：1 名（3.1%）に COVID-19 の SAE が認められた。当該事象は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。

**Week 24 までのデュピルマブ曝露期間：**

Week 24 までのデュピルマブ曝露期間において、治験薬投与下で発現した SAE は全体集団で 1 名（1.6%）に認められた（デュピルマブ／デュピルマブ群：1 名［3.3%］、上述の末端回腸炎）（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR [Section 5.2.2.2]）。ランダム化投与期間後に追加の SAE は報告されなかった。

**Week 52 までのデュピルマブ曝露期間：**

Week 52 までのデュピルマブ曝露期間において、治験薬投与下で発現した SAE は全体集団で 2 名（3.2%）に認められた（デュピルマブ／デュピルマブ群の 1 名［3.3%］における末端回腸炎［ランダム化投与期間］、プラセボ／デュピルマブ群の 1 名［3.1%］における注意欠如・多動性障害［OLE 期間、second-step analysis CSR での新たな治験薬投与下で発現した SAE］）（Module 5.3.5.1 EFC16823 Second-step analysis CSR [Section 5.2.2.2]）。

- プラセボ／デュピルマブ群：注意欠如・多動性障害の合併症を有する被験者 1 名（3.1%）に注意欠如・多動性障害（悪化）が認められた。当該事象は重度で、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。転帰は Week 52 のデータカットオフ日時点で未回復であった。

### 3.1.4.2 思春期を対象とした海外試験（12 歳以上 18 歳未満）

**R668-AD-1526 試験**

本治験では、デュピルマブ群の被験者に治験薬投与下で発現した SAE は認められなかった。プラセボ群の 1 名に虫垂炎の SAE が発現した（Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR [Section 9.2.5.2]）。本 SAE の個別症例の詳細は、Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR [Section 16]に示した。

**R668-AD-1434 試験**

OLE 試験である R668-AD-1434 試験の 12 歳以上 18 歳未満の AD 集団では、治験薬投与下で発現した SAE が 4 名に認められ、その内訳は、注射部位蜂巣炎、足関節部骨折、動脈管開存症及び食物アレルギー（各 1 名）であった。これらの事象はいずれも治験薬との因果関係が否定され、治験薬投与中止には至らなかったが、注射部位蜂巣炎は治験担当医師により治験手順との因果関係は否定できないと判断された（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 First-step analysis CSR [Section 9.2.3.1]）。SAE を発現した 4 名のうち、3 名は R668-AD-1412 試験から本 OLE 試験に移行しており、体重に応じた用量で治験薬の投与を受けていた（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 First-step analysis CSR [Post-text Table 8.7.2.1.1/1a]）。これらの SAE の個別症例の詳細は、Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 First-step analysis CSR [Section 14]に示した。

### 3.1.4.3 児童を対象とした海外試験（6 歳以上 12 歳未満）

**R668-AD-1652 試験**

R668-AD-1652 試験では、治験薬投与下で発現した SAE は 6/362 名（1.7%）に認められ、デュピルマブ＋TCS 群 4 名、プラセボ＋TCS 群 2 名であった。本治験で認められた SAE を表 42 に示した。デュピルマブ q4w＋TCS 群の SAE は、食物アレルギー（1 名）、尿路感染（1 名）及び骨挫傷（1 名）であった。デュピルマブ q2w＋TCS 群の SAE は、胃腸炎（1 名）であった。プラセボ＋TCS 群の SAE は、喘息（1 名）及びアトピー性皮膚炎（1 名）であった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR [Section 9.2.5.2]）。全ての SAE は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。治験薬

投与中止に至った SAE はなかった。これらの SAE の個別症例の詳細は、Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR [Section 15]に示した。

表 42 - Serious Adverse Events and Adverse Events Leading to Permanent Study drug Discontinuation Reported in Study R668-AD-1652

| Treatment | Patient ID | Preferred Term | Verbatim Term | Serious | Severity | Relationship to Study Drug | Action Taken with IP | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Serious Adverse Events** | | | | | | | | |
| Placebo | [redacted] | Asthma／喘息 | Asthma Exacerbation | Yes | Moderate | Not related | Dose not changed | Recovered |
| q4w | [redacted] | Urinary tract infection／尿路感染 | Worsening of urinary tract infection | Yes | Moderate | Not related | Dose not changed | Recovered |
| q4w | [redacted] | Food allergy／食物アレルギー | Allergic hives after nuts | Yes | Moderate | Not related | Dose not changed | Recovered |
| Placebo | [redacted] | Dermatitis atopic／アトピー性皮膚炎 | Worsening of atopic dermatitis | Yes | Moderate | Not related | Dose not changed | Recovered |
| q4w | [redacted] | Bone contusion／骨挫傷 | Contusion of the cervical spine | Yes | Mild | Not related | Not applicable | Recovered |
| q2w | [redacted] | Gastroenteritis／胃腸炎 | Gastroenteritis | Yes | Moderate | Not related | Not applicable | Recovered |
| **AEs Leading to Permanent Study Drug Discontinuation** | | | | | | | | |
| q2w | [redacted] | Food allergy／食物アレルギー | Allergic reaction to peanuts | No | Moderate | Not related | Drug withdrawn due to use of prohibited medication | Recovered |
| q2w | [redacted] | Conjunctivitis bacterial／細菌性結膜炎 | Right and left eye conjunctivitis (bacterial) | No | Moderate | Related | Drug withdrawn due to AE | Not recovered |
| Placebo | [redacted] | Asthma／喘息 | Asthma exacerbation | No | Moderate | Not related | Drug withdrawn due to AE | Recovered |
| Placebo | [redacted] | Dermatitis atopic／アトピー性皮膚炎 | Atopic dermatitis flare | No | Severe | Not related | Drug withdrawn due to Lack of Efficacy | Not recovered |

Abbreviations: AE = adverse events; IP = investigational product; q2w = every 2 weeks; q4w = every 4 weeks.
Source: Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR Listings 2.7.2 and 2.7.3.
Note: MedDRA/J 22.0 dictionary applied.

**R668-AD-1434 試験**

OLE 試験である R668-AD-1434 試験の 6 歳以上 12 歳未満の AD 集団では、治験薬投与下で発現した SAE は 9/368 名（2.4%）に認められ、そのうち 2 名にアナフィラキシー反応が発現した。アナフィラキシー反応はいずれも AESI と判断された。2 名以上に発現したその他の SAE はなかった。デュピルマブとの因果関係が否定できない SAE はなく、それぞれの SAE について明確な別の原因が示された。治験薬投与中止に至った SAE はなかった。全ての SAE は治験薬投与下で時間の経過とともに消失した（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Second-step analysis CSR [Section 9.2.3.1]及び[Post-text Table 8.2.1.1/1b]）。これらの SAE の個別症例の詳細は、Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Second-step analysis CSR [Section 14] に示した。

### 3.1.4.4　乳幼児を対象とした海外試験（生後 6 か月以上 6 歳未満）

**R668-AD-1539 試験 Part B**

R668-AD-1539 試験 Part B では、デュピルマブ＋TCS 群の被験者に治験薬投与下で発現した SAE は認められなかった。プラセボ＋TCS 群の 5.1%（4/78 名）に治験薬投与下で発現した SAE が認められた（表 43）。

プラセボ＋TCS 群の治験薬投与下で発現した SAE は、1 名にアトピー性皮膚炎（1 件）及び感染性皮膚炎（1 件）、1 名に過敏症（1 件）、1 名にブドウ球菌性菌血症（1 件）並びに 1 名にブドウ球菌性蜂巣炎（1 件）であった。全ての治験薬投与下で発現した SAE は治験薬との因果関係が否定され、治験薬投与中止に至ったものはなかった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR [Section 5.2.1.4]）。

表 43 - Treatment-emergent Serious Adverse Events and Adverse Events Leading to Permanent Study Drug Discontinuation Reported in Study R668-AD-1539 Part B

| Treatment | Patient ID | Preferred Term | Verbatim Term | Serious | Severity | Relationship to Study Drug | Action Taken with IP | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Treatment-emergent Serious Adverse Events** | | | | | | | | |
| Placebo | [redacted] | Staphylococcal bacteraemia／ブドウ球菌性菌血症 | Staph aureus bacteremia | Yes | Severe | Not related | No action taken | Resolved |
| Placebo | [redacted] | Hypersensitivity／過敏症 | Allergic reaction (unknown) | Yes | Mild | Not related | No action taken | Resolved |
| Placebo | [redacted] | Cellulitis staphylococcal／ブドウ球菌性蜂巣炎 | Cellulitis methicillin-resistant staphylococcus aureus infection | Yes | Severe | Not related | No action taken | Resolved |
| Placebo | [redacted] | Dermatitis atopic, Dermatitis infected／アトピー性皮膚炎、感染性皮膚炎 | Worsening of flare of atopic dermatitis, Infected atopic dermatitis | Yes | Severe | Not related | No action taken | Resolved |
| **Adverse Events Leading to Permanent Study Drug Discontinuation** | | | | | | | | |
| Dupilumab | [redacted] | Dermatitis atopic／アトピー性皮膚 | Atopic dermatitis flare | No | Moderate | Not related | Discontinued | Resolved |
| Placebo | [redacted] | Nightmare／悪夢 | Nightmares regarding blood collection | No | Mild | Not related | Discontinued | Ongoing |

Abbreviations: AE = adverse event; IP = investigational product.
Source: Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR Listings 2.7.2 and 2.7.3.
Note: MedDRA/J 23.1 dictionary applied.

**R668-AD-1434 試験**

OLE 試験である R668-AD-1434 試験の生後 6 か月以上 6 歳未満の AD 集団では、治験薬投与下で発現した SAE は 2 名（2/180 名［1.1%］）に発現した（アナフィラキシー反応及びマイコプラズマ性肺炎）。これらの SAE はいずれも治験薬投与中止に至らず、デュピルマブとの因果関係は否定された。これらの SAE は、治験薬投与下で時間の経過とともに消失した（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Third-step analysis CSR [Section 9.2.3.1]）。

アナフィラキシー反応の SAE は、AESI と判断された。本事象の詳細を 3.1.6.4 項に示す。

### 3.1.5 治験薬投与中止に至った有害事象

#### 3.1.5.1 日本人小児を対象とした国内試験（生後 6 か月以上 18 歳未満）

**EFC16823 試験**

ランダム化投与期間及び Week 52 までのデュピルマブ曝露期間に、治験薬投与中止に至った TEAE は認められなかった。デュピルマブ群の 1 名では、投与前の AE（Day −34 に発現した好中球数減少）によりランダム化投与期間中に治験薬投与を中止した（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR [Section 5.2.2.3]及び Module 5.3.5.1 EFC16823 Second-step analysis CSR [Section 5.2.2.3]）。

#### 3.1.5.2 思春期を対象とした海外試験（12 歳以上 18 歳未満）

**R668-AD-1526 試験**

プラセボ群の 1 名に治験薬投与中止に至った TEAE（アトピー性皮膚炎）が発現した（Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR [Section 9.2.5.3]）。この事象の個別症例の詳細を、Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR [Section 16]に示した。また、デュピルマブ q2w 群では、2 名がデュピルマブとの因果関係が否定された TEAE により治験薬投与を中止した（アトピー性皮膚炎及び食物アレルギー：各 1 名）（Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR [Listing 2.7.1]）。これらの被験者は、OLE 試験（R668-AD-1434 試験）中に治験薬投与を再開した。したがって、これらの 2 名の被験者は、治験薬投与中止に至った TEAE を発現した被験者数に含めなかった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR [Table 56]）。

**R668-AD-1434 試験**

OLE 試験である R668-AD-1434 試験の 12 歳以上 18 歳未満の AD 集団では、治験薬投与中止に至った TEAE は認められなかった（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 First-step analysis CSR [Section 9.2.6.3]）。

#### 3.1.5.3 児童を対象とした海外試験（6 歳以上 12 歳未満）

**R668-AD-1652 試験**

治験薬投与中止に至った TEAE は 4/362 名（1.1%）に認められ、プラセボ＋TCS 群で 2 名（喘息及びアトピー性皮膚炎）、デュピルマブ q2w＋TCS 群で 2 名（食物アレルギー及び細菌性結膜炎）であった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR [Section 9.2.5.3]及び[Post-text Table 8.3.1.1/1]）。

治験薬投与中止に至った TEAE を表 42 に示した。食物アレルギーが認められた被験者では、ナッツ入りのアイスクリームを食べた後にアレルギー反応が発現した。当該被験者は救急治療室に搬送され、呼吸窮迫及び蕁麻疹の治療としてジフェンヒドラミン、経口デキサメタゾン及びサルブタモールが投与された。被験者の症状は改善し、退院した。当該事象に対してステロイド薬が投与されたため、治験実施計画書に従って治験薬の投与は中止された。当該被験者に既存のピーナッツアレルギーがあったため、治験担当医師により食物アレルギーと治験薬との因果関係は否定された。

治験薬投与中止に至ったこれらの事象はいずれも重篤ではなかった。これらの事象のうち、治験薬との因果関係が否定できない TEAE は 1 件（細菌性結膜炎）のみであった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR [Listing 2.7.3]）。注目すべきことに、結膜炎は曝露―反応関係の逆相関があり、曝露量が最も高い被験者で発現割合が最も低かった（表 29）。これらの事象の個別症例の詳細は、Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR [Section 15]に示した。

**R668-AD-1434 試験**

OLE 試験である R668-AD-1434 試験の 6 歳以上 12 歳未満の AD 集団では、治験薬投与中止に至った TEAE が 2/368 名（0.5%）に認められた（視神経乳頭ドルーゼン及びアトピー性皮膚炎）（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Second-step analysis CSR [Section 9.2.6.2]及び[Post-text Table 8.3.1.1/1b]）。視神経乳頭ドルーゼン及びアトピー性皮膚炎はいずれも治験薬との因果関係が否定できないと判断された（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Second-step analysis CSR [Listing 2.7.3/1b]）。

### 3.1.5.4　乳幼児を対象とした海外試験（生後 6 か月以上 6 歳未満）

**R668-AD-1539 試験 Part B**

16 週間の投与期間中に、治験薬投与中止に至った TEAE が各投与群 1 名に認められ、プラセボ＋TCS 群の悪夢（1 名［1.3%］）の、デュピルマブ＋TCS 群のアトピー性皮膚炎（1 名［1.2%］）であった。これらの事象は重篤ではなく、治験薬との因果関係が否定された（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR [Section 5.2.1.5]、[Post-text Table 8.3.1.1/1]及び[Listing 2.7.3]）。治験薬投与中止に至った TEAE を表 43 に示す。これらの事象の個別症例の詳細は、Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR [Section 8]に示した。

**R668-AD-1434 試験**

OLE 試験である R668-AD-1434 試験の生後 6 か月以上 6 歳未満の AD 集団では、治験薬投与中止又は治験中止に至った TEAE が 1 名（蕁麻疹）に認められた。治験担当医師は、本事象の重症度は重度で、治験薬との因果関係は否定できないと判断した。本事象は重篤ではなく、治療により消失した（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Third-step analysis CSR [Section 9.2.6.2]）。

### 3.1.6　特に注目すべき有害事象

治験薬投与下で発現した AESI は、2.1.3.2.4 項に示したとおり、各治験において定義した。

### 3.1.6.1　日本人小児を対象とした国内試験（生後 6 か月以上 18 歳未満）

**EFC16823 試験**

ランダム化投与期間及びデュピルマブ曝露期間に、治験薬投与下で発現した AESI は認められなかった（Module 5.3.5.1 EFC16823 Second-step analysis CSR [Section 5.2.2.4]）。

### 3.1.6.2　思春期を対象とした海外試験（12 歳以上 18 歳未満）

**R668-AD-1526 試験**

治験薬投与下で発現した AESI は、デュピルマブ q2w 群 2 名（自殺念慮［PT］及び食物アレルギー［PT］：各 1 件）、デュピルマブ q4w 群 1 名（ウイルス性角膜炎［PT］）に認められた（Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR [Section 9.2.5.4]）。これらの事象の個別症例の詳細は、Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR [Section 16]に示した。

**R668-AD-1434 試験**

OLE 試験である R668-AD-1434 試験の 12 歳以上 18 歳未満の AD 集団では、治験薬投与下で発現した AESI は 3/275 名に認められた。これらの AESI の内訳（PT）は、非重篤のアレルギー性結膜炎 1 名（重度のため AESI に分類された）、非重篤のうつ病 1 名（自殺念慮との関連性があったため AESI に分類された）及び重篤な食物アレルギー1 名（3.1.4.2 項）であった（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 First-step analysis CSR [Section 9.2.3.2]及び[Post-text Table 8.4.1.2/1a]）。これらの事象の個別症例の詳細は、Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 First-step analysis CSR [Section 14]に示した。

### 3.1.6.3　児童を対象とした海外試験（6 歳以上 12 歳未満）

**R668-AD-1652 試験**

治験薬投与下で発現した AESI は 5/362 名（1.4%）に認められた。プラセボ＋TCS 群では、1 名に 1 件の AESI（蟯虫症［PT］）が報告された。蟯虫は最もよく見られるヒト寄生虫の 1 つで、小児は最も罹患しやすい集団である(39)。デュピルマブ q4w＋TCS 群では、2 名に各 1 件の AESI（回虫症［PT］及び食物アレルギー［PT］）が認められた。当該被験者の回虫症の診断は、回虫に対する血清 IgG 陽性に基づくものであり、事象発現時、被験者に活動性感染の徴候や症状はなかった。デュピルマブ q2w＋TCS 群では、2 名（1.6%）に各 1 件の AESI（アレルギー性結膜炎［PT］及び角膜炎［PT］）が報告された（Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR [Section 9.2.5.4.1]及び [Post-text Table 8.4.1.1/2]）。食物アレルギー［PT］の AESI は中等度で、アレルギー性結膜炎［PT］の AESI は重度であった。その他の AESI は全て軽度であった。未回復とされた角膜炎を除き、全ての AESI は回復した。治験薬投与中止に至った AESI はなかった。これらの事象の個別症例の詳細は、Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR [Section 15]に示した。

**R668-AD-1434 試験**

OLE 試験である R668-AD-1434 試験の 6 歳以上 12 歳未満の AD 集団では、治験薬投与下で発現した AESI は 11/368 名（3.0%）に認められた。このうち重篤な AESI は 2 名（アナフィラキシー反応 2 件）

に認められた。これらの発現時期にデュピルマブ投与との時間的関連は認められなかったため、アナフィラキシー反応のいずれも治験薬との因果関係は否定された（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Second-step analysis CSR [Post-text Table 8.4.1.2/1b]、[Listing 2.7.4/1b]及び[Listing 2.5.1/1b]）。4 名に蠕虫感染（蟯虫症［PT］及び糞線虫症［PT］）が認められた。これらの AESI は、抗蠕虫薬の投与後に消失した（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Second-step analysis CSR [Listing 2.7.4/1b]）。3 名に角膜炎（角膜炎［PT］: 2 件、アトピー性角結膜炎［PT］: 1 件）が認められ、1 名に結膜炎（細菌性結膜炎［PT］: 1 件）が認められた。角膜炎（軽度：1 件、中等度：1 件）及び結膜炎（重度：1 件）は、治験薬投与下で時間の経過とともに消失又は消失中となり、治験薬投与中止には至らなかった。1 名に AESI の食物アレルギーが認められた（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Second-step analysis CSR [Section 9.2.3.2]及び[Table 25]）。これらの事象の個別症例の詳細は、Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Second-step analysis CSR [Section 14]に示した。

### 3.1.6.4　乳幼児を対象とした海外試験（生後 6 か月以上 6 歳未満）

**R668-AD-1539 試験 Part B**

デュピルマブ＋TCS 群の 1 名に 16 週間の投与期間中に 1 件の AESI（眼瞼炎）が報告された。プラセボ＋TCS 群で AESI は報告されなかった。いずれの投与群でも、アナフィラキシー反応、全身性の過敏症反応、蠕虫感染、角膜炎又は臨床的に症候性の好酸球増加症は報告されなかった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR [Section 5.2.1.6]、[Post-text Table 8.4.1.1/2]及び[Listing 2.7.5]）。

デュピルマブ＋TCS 群で認められた AESI の眼瞼炎は、重度かつ治験薬との因果関係が否定できないと判断された。当該 AESI は治験薬投与中止には至らず、治験終了時に継続中と記録された。

**R668-AD-1434 試験**

OLE 試験である R668-AD-1434 試験の生後 6 か月以上 6 歳未満の AD 集団では、AESI が 3 名（3/180 名［1.7%］）に 3 件報告され、その内訳（PT）はアナフィラキシー反応、眼瞼炎及び角膜炎であった。デュピルマブの投与中止に至った AESI はなかった。全身性の過敏症反応、蠕虫感染又は臨床的に症候性の好酸球増加症は報告されなかった（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Third-step analysis CSR [Section 9.2.3.2]及び[Listing 2.7.4/1c]）。

1 件の AESI は重篤（重度のアナフィラキシー反応）であったが、本事象はデュピルマブとの因果関係は否定され、治験薬投与下で時間の経過とともに消失した。眼瞼炎（重度）及び角膜炎（中等度）は重篤ではなく、治験薬投与下で時間の経過とともに消失した。

### 3.1.7　特定 AE グループ

#### 3.1.7.1　皮膚感染

##### 3.1.7.1.1　日本人小児を対象とした国内試験（生後 6 か月以上 18 歳未満）

**EFC16823 試験**

ランダム化投与期間に発現した皮膚感染（ヘルペス感染を除く）の発現割合は、デュピルマブ群とプラセボ群間で同程度であった（それぞれ 2 名［6.7%］及び 2 名［6.3%］）。報告された皮膚感染（ヘルペス感染を除く）の PT は、皮膚乳頭腫（デュピルマブ群 : 1 名［3.3%］、プラセボ群 : 1 名［3.1%］）、伝染性軟属腫（デュピルマブ群 : 1 名［3.3%］、プラセボ群 : 0 名）及び膿痂疹（デュピルマブ群 : 0 名、プラセボ群 : 1 名［3.1%］）であった（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR [Table 45]）。

重篤、重度、又は治験薬投与中止に至った皮膚感染（ヘルペス感染を除く）はなかった。全ての事象は治験期間中に消失した。デュピルマブ投与被験者又はプラセボ投与被験者で報告された全ての皮膚感染事象（ヘルペス感染を除く）は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.12.2]）。

##### 3.1.7.1.2　思春期を対象とした海外試験（12 歳以上 18 歳未満）

**R668-AD-1526 試験**

皮膚感染 TEAE（ヘルペス感染を除く）の発現割合は、プラセボ群（18.8%）と比較して、デュピルマブ q2w 群（9.8%）及びデュピルマブ q4w 群（9.6%）で約半分であった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR [Section 8.5.13]）。皮膚感染 TEAE（ヘルペス感染を除く）の発現割合は、デュピルマブの 2 つの投与群間で同程度であった。

##### 3.1.7.1.3　児童を対象とした海外試験（6 歳以上 12 歳未満）

**R668-AD-1652 試験**

皮膚感染 TEAE（ヘルペス感染を除く）の発現割合は、プラセボ＋TCS 群（13.0%）と比較して、デュピルマブ q2w＋TCS 群（8.2%）及びデュピルマブ q4w＋TCS 群（5.7%）で数値的に低かった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR [Section 8.5.17]）。デュピルマブ（q2w 及び q4w）＋TCS 群とプラセボ＋TCS 群間の比較では、統計的に有意ではなかったが、デュピルマブ q4w 群とプラセボ群の比較では p 値が名目上の有意水準に近かった（p = 0.0508）。

##### 3.1.7.1.4　乳幼児を対象とした海外試験（生後 6 か月以上 6 歳未満）

**R668-AD-1539 試験 Part B**

16 週間の投与期間中に皮膚感染（ヘルペス感染を除く）の発現割合は、デュピルマブ＋TCS 群（10/83 名［12.0%］）と比較して、プラセボ＋TCS 群（19/78 名［24.4%］）で高かった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR [Section 5.2.1.8.2]）。皮膚感染の 100 人年当たりの発現件数は、デュピルマブ＋TCS 群と比較して、プラセボ＋TCS 群で約 3 倍高かった（それぞれ 42.7 件/100 人年及び 141.9 件/100 人年）

（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR [Post-text Table 7.2.3.4/10]）。報告された皮膚感染の種類は、この年齢層の重症 AD の小児でよくみられるものであった。プラセボ＋TCS 群の皮膚感染のうち 2 件（ブドウ球菌性蜂巣炎及び感染性皮膚炎）は重篤と判断された。デュピルマブ＋TCS 群の皮膚感染に重篤と判断されたものはなかった。

### 3.1.7.2 結膜炎事象

#### 3.1.7.2.1 日本人小児を対象とした国内試験（生後 6 か月以上 18 歳未満）

**EFC16823 試験**

ランダム化投与期間にデュピルマブ群の 5/30 名（16.7%）に広域 CMQ に基づく重度ではない結膜炎（PT：アレルギー性結膜炎 4 件及び眼瞼炎 1 件）が認められた。プラセボ群では広域 CMQ に基づく結膜炎は認められなかった。

デュピルマブ群の 4/30 名（13.3%）に狭域 CMQ に基づく重度ではない結膜炎（PT：アレルギー性結膜炎 4 件）が認められた。プラセボ群では狭域 CMQ に基づく結膜炎は認められなかった（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR [Table 45]及び Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.9.1.1]）。

これらの結膜炎はいずれも非重篤で、治験薬投与中止に至らなかった。

#### 3.1.7.2.2 思春期を対象とした海外試験（12 歳以上 18 歳未満）

**R668-AD-1526 試験**

狭域 CMQ では、16 週間の投与期間中の結膜炎関連事象の発現割合は、プラセボ群（4 名［4.7%］）と比較して、デュピルマブ群（8 名［9.8%］）で高かった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR [Table 69]）。

本治験では、広域 CMQ での検索は実施しなかった。

#### 3.1.7.2.3 児童を対象とした海外試験（6 歳以上 12 歳未満）

**R668-AD-1652 試験**

狭域 SMQ では、16 週間の投与期間中の結膜炎関連事象の発現割合は、プラセボ＋TCS 群（5/120 名［4.2%］）及びデュピルマブ q4w＋TCS 群（8/120 名［6.7%］）と比較して、デュピルマブ q2w＋TCS 群（18/122 名［14.8%］）で高かった。

広域 CMQ でも同様の結果が認められた。16 週間の投与期間中の結膜炎関連事象の発現割合は、プラセボ＋TCS 群（9/120 名［7.5%］）及びデュピルマブ q4w＋TCS 群（10/120 名［8.3%］）と比較して、デュピルマブ q2w＋TCS 群（23/122 名［18.9%］）で高かった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary Analysis CSR [Section 9.2.5.4.2.1]）。

#### 3.1.7.2.4 乳幼児を対象とした海外試験（生後 6 か月以上 6 歳未満）

**R668-AD-1539 試験 Part B**

狭域 CMQ では、16 週間の投与期間中の結膜炎関連事象の発現割合は、プラセボ＋TCS 群（0 名）と比較して、デュピルマブ＋TCS 群（4/83 名［4.8%］）で高かった。

広域 CMQ では、16 週間の投与期間中の結膜炎関連事象の発現割合は、プラセボ＋TCS 群（1/78 名［1.3%］）と比較して、デュピルマブ＋TCS 群（6/83 名［7.2%］）で高かった。ほとんどの結膜炎関連事象は軽度から中等度で、重篤ではなく、治験薬投与中止に至ったものはなかった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR [Listing 2.7.1]）。

### 3.1.8 器官別大分類による有害事象の解析

#### 3.1.8.1 日本人小児を対象とした国内試験（生後 6 か月以上 18 歳未満）

**EFC16823 試験**

**ランダム化投与期間：**

比較的多く認められたプライマリーSOC 別の TEAE（デュピルマブ群又はプラセボ群のいずれかで 10%以上）は、感染症および寄生虫症（デュピルマブ群 : 10 名［33.3%］、プラセボ群 : 10 名［31.3%］、以下同順）、眼障害（5 名［16.7%］、1 名［3.1%］）、胃腸障害（5 名［16.7%］、3 名［9.4%］）、一般・全身障害および投与部位の状態（5 名［16.7%］、1 名［3.1%］）、神経系障害（4 名［13.3%］、2 名［6.3%］）、並びに傷害、中毒および処置合併症（3 名［10.0%］、4 名［12.5%］）であった（表 24）。

プラセボ群と比較してデュピルマブ群で発現割合が高かった TEAE（SOC で 10%以上の差）は、眼障害（デュピルマブ群 : 5 名［16.7%］、プラセボ群 : 1 名［3.1%］、以下同順）並びに一般・全身障害および投与部位の状態（5 名［16.7%］、1 名［3.1%］）であった。一方、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で発現割合が低かった TEAE（SOC で 10%以上の差）はなかった。眼障害（SOC）における両群間の差は、アレルギー性結膜炎（PT）（4 名［13.3%］、0 名［0%］）により生じたものであり、一般・全身障害および投与部位の状態（SOC）における両群間の差は、発熱（PT）（3 名［10.0%］、0 名［0%］）により生じたものであった。

**Week 24 までのデュピルマブ曝露期間：**

比較的多く認められたプライマリーSOC 別の TEAE（全体集団で 10%以上）は、感染症および寄生虫症（20 名［32.3%］）、胃腸障害（10 名［16.1%］）、一般・全身障害および投与部位の状態（10 名［16.1%］）、眼障害（9 名［14.5%］）並びに傷害、中毒および処置合併症（7 名［11.3%］）であった（表 25）。

**Week 52 までのデュピルマブ曝露期間：**

比較的多く認められたプライマリーSOC 別の TEAE（全体集団で 10%以上）は、感染症および寄生虫症（40 名［64.5%］）、一般・全身障害および投与部位の状態（18 名［29.0%］）、胃腸障害（14 名［22.6%］）、傷害、中毒および処置合併症（13 名［21.0%］）、眼障害（13 名［21.0%］）並びに皮膚および皮下組織障害（11 名［17.7%］）であった（表 26）。

### 3.1.8.2 思春期を対象とした海外試験（12 歳以上 18 歳未満）

**R668-AD-1526 試験**

いずれかの投与群で 10%以上に発現した TEAE の SOC は以下のとおりであった（表 27 及び Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR [Section 9.2.2.1]）。

- 感染症および寄生虫症：本 SOC に属する TEAE の発現割合は、投与群間で同程度であった（デュピルマブ q4w 群：45.8%、デュピルマブ q2w 群：41.5%、プラセボ群：43.5%）。本 SOC で最も発現割合が高かった TEAE の PT は上気道感染であった。上気道感染（PT）の発現割合は、併合デュピルマブ群（9.7%［16/165 名］）と比較してプラセボ群（17.6%［15/85 名］）で高かった。一方、上咽頭炎（PT）、レンサ球菌性咽頭炎（PT）及びウイルス性上気道感染（PT）の発現割合は、プラセボ群より併合デュピルマブ群で高かった。複数の上気道関連の TEAE（PT）が投与群間でばらついて発現しているが、全体としては、上気道関連の TEAE の発現割合はプラセボ群と併合デュピルマブ群でおおむね同程度であることが示唆された。これらの事象はいずれも非重篤で、治験薬投与中止に至らなかった。結膜炎（PT）の発現割合は、プラセボ群（1.2%［1/85 名］）と比較して併合デュピルマブ群（4.2%［7/165 名］）で高かった。
- 皮膚および皮下組織障害：本 SOC に属する TEAE の発現割合は、併合デュピルマブ群（25.5%［42/165 名］）と比較してプラセボ群（30.6%［26/85 名］）で高かった。この差は主にプラセボ群における AD の増悪によるものであった。
- 一般・全身障害および投与部位の状態：本 SOC に属する TEAE の発現割合は、プラセボ群（7.1%［6/85 名］）と比較して併合デュピルマブ群（11.5%［19/165 名］）で高かった。この差は主に併合デュピルマブ群における注射部位疼痛（PT）、注射部位腫脹（PT）及び注射部位そう痒感（PT）によるものであった。
- 神経系障害：本 SOC に属する TEAE の発現割合は、併合デュピルマブ群とプラセボ群で同程度であった。最も発現割合が高かった TEAE は頭痛（PT）であった。
- 呼吸器、胸郭および縦隔障害：本 SOC に属する TEAE の発現割合は、併合デュピルマブ群と比較してプラセボ群で高かった。この差は単一の PT から生じたものではなかった。
- 傷害、中毒および処置合併症：本 SOC に属する TEAE の発現割合は、他の投与群と比較してデュピルマブ q2w 群で高かった。この差は靭帯捻挫（PT）などの非特異的事象によるものであった。

### 3.1.8.3 児童を対象とした海外試験（6 歳以上 12 歳未満）

**R668-AD-1652 試験**

いずれかの投与群で 10%以上に発現した TEAE の SOC は以下のとおりであった（表 29 及び Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR [Section 9.2.2.1]）。

- 感染症および寄生虫症:本SOCに属するTEAEの発現割合は、デュピルマブq4w＋TCS群（52/120名［43.3%］）及びデュピルマブq2w＋TCS群（49/122名［40.2%］）と比較して、プラセボ＋TCS群（61/120名［50.8%］）で高かった。この差は単一のPTから生じたものではなかった。本SOCで最も発現割合の高かったTEAEのPTは、上咽頭炎及び上気道感染であった。上咽頭炎（PT）の発現割合は、プラセボ＋TCS群（8/120名［6.7%］）と比較してデュピルマブq4w＋TCS群（15/120名［12.5%］）で高かった。上気道感染の発現割合に関して、投与群間で意義のある差は認められなかった。
- 皮膚および皮下組織障害：本SOCに属するTEAEの発現割合は、併合デュピルマブ＋TCS群（39/242名［16.1%］）とプラセボ＋TCS群（23/120名［19.2%］）とで同程度であった。しかし、アトピー性皮膚炎（本SOCで最も発現割合の高かったTEAEのPT）は、併合デュピルマブ＋TCS群（18/242名［7.4%］）と比較してプラセボ＋TCS群（17/120名［14.2%］）で発現割合が高かった。次に発現割合が高かったTEAEのPTは蕁麻疹で、投与群間で意義のある差は認められなかった。
- 胃腸障害：本SOCに属するTEAEの発現割合は、プラセボ＋TCS群（17/120名［14.2%］）と併合デュピルマブ＋TCS群（34/242名［14.0%］）で同程度であった。本SOCで比較的発現割合が高かったTEAEのPTは嘔吐及び下痢で、いずれも投与群間で意義のある差は認められなかった。
- 一般・全身障害および投与部位の状態：本SOCに属するTEAEの発現割合は、プラセボ＋TCS群（15/120名［12.5%］）と併合デュピルマブ＋TCS群（34/242名［14.0%］）で同程度であった。本SOCで比較的発現割合が高かったTEAEのPTは注射部位紅斑及び注射部位腫脹であり、いずれもプラセボ＋TCS群（それぞれ2/120名［1.7%］及び1/120名［0.8%］）と比較して、併合デュピルマブ＋TCS群（それぞれ12/242名［5.0%］及び10/242名［4.1%］）で高かった。
- 呼吸器、胸郭および縦隔障害：本SOCに属するTEAEの発現割合は、併合デュピルマブ＋TCS群（29/242名［12.0%］）と比較して、プラセボ＋TCS群（31/120名［25.8%］）で高かった。これは主に喘息(PT)によるものであり、本事象は併合デュピルマブ＋TCS群で6/242名(2.5%)に発現したのに対し、プラセボ＋TCS群では12/120名（10.0%）に発現した。本SOCで比較的発現割合が高かったTEAEのPTは咳嗽及びアレルギー性鼻炎であり、いずれも投与群間で意義のある差は認められなかった。
- 眼障害：本SOCに属するTEAEの発現割合は、プラセボ＋TCS群（8/120名［6.7%］）及びデュピルマブq4w＋TCS群（7/120名［5.8%］）と比較して、デュピルマブq2w＋TCS群（15/122名［12.3%］）で高かった。本SOCに属するPTのうち、被験者の2%以上に発現したTEAEのPTはアレルギー性結膜炎のみであり、投与群間で意義のある差は認められなかった。

- 神経系障害:本SOCに属するTEAEの発現割合は、併合デュピルマブ＋TCS群（18/242名［7.4%］）と比較してプラセボ＋TCS群（15/120名［12.5%］）で高かった。この差は単一のPTから生じたものではなかった。本SOCに属するPTのうち、被験者の2%以上に発現したTEAEのPTは頭痛のみであり、投与群間で意義のある差は認められなかった。

### 3.1.8.4 乳幼児を対象とした海外試験（生後6か月以上6歳未満）

**R668-AD-1539 試験 Part B**

いずれかの投与群で10%以上に発現したTEAEのSOCは以下のとおりであった（表31及びModule 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR [Section 5.2.1.2.1]）。

- 感染症および寄生虫症：本SOCに属するTEAEの発現割合は、デュピルマブ＋TCS群（35/83名［42.2%］）と比較してプラセボ＋TCS群（40/78名［51.3%］）で高かった。この差は単一のPTから生じたものではなかった。本SOCで比較的発現割合が高かったTEAEのPTは、上咽頭炎（デュピルマブ群：7/83名［8.4%］、プラセボ群：7/78名［9.0%］）及び上気道感染（デュピルマブ群：5/83名［6.0%］、プラセボ群：6/78名［7.7%］）であった。
- 皮膚および皮下組織障害：本SOCに属するTEAEの発現割合は、デュピルマブ＋TCS群（17名［20.5%］）と比較してプラセボ＋TCS群（28名［35.9%］）で高かった。この差は主にアトピー性皮膚炎（PT）によるものであり、本事象はデュピルマブ＋TCS群（11名［13.3%］）と比較してプラセボ＋TCS群（25名［32.1%］）で発現割合が高かった。
- 呼吸器、胸郭および縦隔障害：本SOCに属するTEAEの発現割合は、デュピルマブ＋TCS群（9名［10.8%］）と比較してプラセボ＋TCS群（15名［19.2%］）で高かった。喘息（PT）は、デュピルマブ＋TCS群（3/83名［3.6%］）と比較してプラセボ群＋TCS（5/78名［6.4%］）で発現割合が高かった。
- 一般・全身障害および投与部位の状態：本SOCに属するTEAEの発現割合は、デュピルマブ＋TCS群（5名［6.0%］）と比較してプラセボ＋TCS群（9名［11.5%］）で高かった。この差は主に発熱（PT）によるものであり、本事象はデュピルマブ＋TCS群（1名［1.2%］）と比較してプラセボ＋TCS群（7名［9.0%］）で発現割合が高かった。

### 3.1.9 異なる年齢層でのデュピルマブの試験間の有害事象の比較

適格性基準、投与期間、併用可能薬及び救済治療、実施した有効性及び安全性評価、並びに評価した主要評価項目／重要な副次評価項目などの治験デザインの重要な要素は、デュピルマブの臨床開発プログラムの試験間でおおむね同様であった。デュピルマブのADを対象とした臨床開発プログラムに含まれる第3相試験の主なデザインの違いについて以下に記載した。

- R668-AD-1526試験（12歳以上18歳未満）では、単独療法としてデュピルマブを投与した。一方、EFC16823試験及び他の海外第3相試験では、TCS併用下でデュピルマブを投与した。

- R668-AD-1652 試験（6 歳以上 12 歳未満）では、重症の AD 患者のみを組み入れた。一方、EFC16823 試験及び他の海外第 3 相試験では、中等症から重症の AD 患者を組み入れた。
- R668-AD-1539 試験 Part B（生後 6 か月以上 6 歳未満）では、low potency TCS 併用下でデュピルマブを投与した。一方、EFC16823 試験及び R668-AD-1652 試験では、medium potency TCS 併用下でデュピルマブを投与した。
- EFC16823 試験では、生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人患者を 1 つの試験に組み入れた。一方、海外第 3 相試験では試験ごとに 12 歳以上 18 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、又は生後 6 か月以上 6 歳未満の患者を組み入れた。
- 単独療法 3 試験併合データ（Pooled SOLO［R668-AD-1334/SOLO 1 試験、R668-AD-1416/SOLO 2 試験］及び R668-AD-1021 試験）（成人）は、成人 AD 患者を対象とした本剤単独療法の日本を含む国際共同第 3 相試験である SOLO 1 試験（R668-AD-1334 試験）及び日本を含まない国際共同第 3 相試験（海外第 3 相試験）である SOLO 2 試験（R668-AD-1416 試験）、並びに日本を含む国際共同第 2b 相試験（R668-AD-1021 試験）の併合データである。これらの試験では、単独療法としてデュピルマブを投与した（成人 AD に対する承認申請時にデータを提出済み）。一方、EFC16823 試験、R668-AD-1652 試験及び R668-AD-1539 試験 Part B では、medium-potency TCS 併用下でデュピルマブを投与した。

さらに、6 歳以上 12 歳未満（R668-AD-1652 試験）及び 12 歳以上 18 歳未満（R668-AD-1526 試験）の患者を対象とした海外試験では初回用量を投与したのに対し、生後 6 か月以上 6 歳未満（R668-AD-1539 試験 Part B）の患者を対象とした海外試験では、初回用量を投与しなかった。また、EFC16823 試験では体重 30 kg 以上の患者には初回用量を投与し、体重 30 kg 未満の患者には初回用量を投与しなかったのに対し、R668-AD-1652 試験では 6 歳以上 12 歳未満の体重 15 kg 以上 30 kg 未満の患者に初回用量を投与した。

デュピルマブの臨床開発プログラムを通して有効性及び安全性データを比較するために、以下の用法・用量を基本として用いた。

- R668-AD-1539 試験 Part B（生後 6 か月以上 6 歳未満）：デュピルマブ 200 mg q4w（体重 5 kg 以上 15 kg 未満の被験者）／300 mg q4w（体重 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者）
- R668-AD-1652 試験（6 歳以上 12 歳未満）：デュピルマブ 300 mg q4w（体重 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者）／200 mg q2w（体重 30 kg 以上の被験者）
- R668-AD-1526 試験（12 歳以上 18 歳未満）：デュピルマブ 200 mg q2w（体重 60 kg 未満の被験者）／300 mg q2w（体重 60 kg 以上の被験者）
- 単独療法 3 試験併合データ（Pooled SOLO 及び R668-AD-1021 試験）（成人）：デュピルマブ 300 mg q2w

日本人の生後 6 か月以上 18 歳未満の小児 AD 患者を対象とした国内第 3 相試験（16 週間のランダム化投与期間のデータ）及び日本人以外の生後 6 か月以上 6 歳未満（乳幼児）、6 歳以上 12 歳未満（児童）及び 12 歳以上 18 歳未満（思春期）の小児 AD 患者を対象とした海外第 3 相試験並びに成人 AD 患者を対象とした海外・日本を含む国際共同試験で発現した TEAE の比較を表 44 に示した。

全体として、TEAE プロファイルは、日本人被験者（生後 6 か月以上 18 歳未満）と日本人以外の被験者（生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児、6 歳以上 12 歳未満の児童、12 歳以上 18 歳未満の思春期、及び成人）で一致していた。生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人の小児 AD 被験者における TEAE の発現割合は、日本人以外の小児及び日本人を含む成人の AD 患者と比較して臨床的に意義のある差は認められず、TEAE の発現割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で低いか同程度であった。

さらに、EFC16823 試験では、ランダム化投与期間中の年齢層別の TEAE 発現割合は、生後 6 か月以上 6 歳未満（デュピルマブ群：100%［4/4 名］、プラセボ群：83.3%［5/6 名］、以下同順）及び 6 歳以上 12 歳未満（64.7%［11/17 名］、50.0%［9/18 名］）においてプラセボ群よりもデュピルマブ群で高かった。一方、12 歳以上 18 歳未満の年齢層での TEAE 発現割合は、プラセボ群よりもデュピルマブ群で低かった（44.4%［4/9 名］、62.5%［5/8 名］）。ただし、これらの発現割合については、各年齢層の被験者数によって精度が低くなることから、示された群間差は慎重に解釈する必要がある。これらの事象に重度なものはなく、治験薬投与中止に至ったものもなかった（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.3.1]）。

日本人以外の小児及び日本人を含む成人の AD 患者では、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE の発現割合は、全年齢層でプラセボ群と比較してデュピルマブ群で高かった。EFC16823 試験でも、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE の発現割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で高かった。日本人以外の小児及び日本人を含む成人の AD 患者において、治験薬投与中止に至った TEAE の発現割合は、全年齢層で低く同程度であり、デュピルマブ群の重度又は重篤な TEAE の発現割合も全年齢層で一貫して低かった。EFC16823 試験では、治験薬投与中止に至った TEAE はなく、重篤な TEAE もほとんどなかった。

日本人以外の小児及び日本人を含む成人の AD 患者では、治験薬投与下で発現した結膜炎（狭域 CMQ）の発現割合は、生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児、6 歳以上 12 歳未満の児童、12 歳以上 18 歳未満の思春期及び成人患者の間で一貫してデュピルマブ群の方がプラセボ群よりも高かった。また、これらの年齢層間で結膜炎の種類に違いは認められなかった。EFC16823 試験では、治験薬投与下で発現した結膜炎（狭域 CMQ）の発現割合は、日本人以外の小児及び日本人を含む成人の AD 患者と比較して僅かに高かったが、日本人成人 AD 患者の結果と同程度であった（表 44）。

日本人以外の小児及び日本人を含む成人の AD 患者では、注射部位反応（HLT）の発現割合は、6 歳以上 12 歳未満の児童、12 歳以上 18 歳未満の思春期及び成人患者と比較して、生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児患者で低かった。EFC16823 試験のランダム化投与期間でのデュピルマブ群では注射部位反応は認められなかった（表 44）。

表 44 - Overview of Treatment-emergent Adverse Events, Conjunctivitis (Narrow CMQ) and Injection Site Reactions (HLT) across Studies in Younger Children, Children, Adolescents and Adults with AD

| | **Children ≥6 months to <18 years** | | **Children ≥6 months to <6 years** | | **Children ≥6 to <12 years** | | **Adolescents** | | **Adults** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **EFC16823 (Randomized treatment period)** | | **R668-AD-1539 Part B Study** | | **R668-AD-1652 Study** | | **R668-AD-1526 Study** | | **Pooled SOLO and R668-AD-1021[1] (*Japanese adult participants in SOLO1 and R668-AD-1021*)[2]** | |
| **Number (%) patients** | **Placebo (N=32)** | **Dupilumab (N=30)** | **Placebo (N=78)** | **Dupilumab 200/300mg q4w (N=83)** | **Placebo (N=120)** | **Dupilumab 300mg q4w/200mg q2w[3] (N=118)** | **Placebo (N=85)** | **Dupilumab 200/300mg q2w[4] (N=82)** | **Placebo (N=517)** *(N=43)* | **Dupilumab 300mg q2w (N=529)** *(N=46)* |
| Any TEAE | 19 (59.4%) | 19 (63.3%) | 58 (74.4%) | 53 (63.9%) | 88 (73.3%) | 75 (63.6%) | 59 (72.0%) | 53 (72.0%) | 369 (71.4%) *35(81.4%)* | 377 (71.3%) *36(78.3%)* |
| Any drug related TEAE | 3 (9.4%) | 5 (16.7%) | 5 (6.4%) | 9 (10.8%) | 13 (10.8%) | 25 (21.2%) | 13 (15.3%) | 18 (22.0%) | 106 (20.5%) *10 (23.3%)* | 151 (28.5%) *17 (37.0%)* |
| Any TEAE leading to discontinuation | 0 | 0 | 1 (1.3%) | 1 (1.2%) | 2 (1.7%) | 1(0.8%) | 1 (1.2%) | 0 | 10 (1.9%) *1 (2.3%)* | 10 (1.9%) *1 (2.2%)* |
| Any death | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 *0* | 1 (0.2%) *0* |
| Any TE SAE | 1 (3.1%) | 1 (3.3%) | 4 (5.1%) | 0 | 2 (1.7%) | 2 (1.7%) | 1 (1.2%) | 0 | 32 (6.2%) *2 (4.7%)* | 15 (2.8%) *1 (2.2%)* |
| Any drug related TE SAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (0.8%) *1 (2.3%)* | 2 (0.4%) *1 (2.2%)* |
| Conjunctivitis (narrow CMQ) | 0 | 4 (13.3%) | 0 | 4 (4.8%) | 5 (4.2%) | 9 (7.6%) | 4 (4.7%) | 8 (9.8%) | 11 (2.1%) *2 (4.7%)* | 49 (9.3%) *6 (13.0%)* |
| Injection Site Reactions (HLT) | 1 (3.1%) | 0 | 2 (2.6%) | 2 (2.4%) | 7 (5.8%) | 14 (11.9%) | 3 (3.5%) | 7 (8.5%) | 35 (6.8%) *2 (4.7%)* | 60 (11.3%) *4 (8.7%)* |

[1] Includes studies SOLO 1 R668-AD-1334, SOLO 2 R668-AD-1416 and R668-AD-1021. This pooled analysis was that used in the initial AD marketing application.
[2] Pooled data from Japanese adult participants in SOLO 1 study (R668-AD-1334) and R668-AD-1021 have been submitted in the initial AD marketing application.
[3] Pooled from dupilumab 300 mg q4w (participants ≥15 to <30 kg) and 200 mg q2w (participants ≥30 kg)
[4] Pooled from dupilumab 200 mg q2w (participants <60 kg) and 300 mg q2w (participants ≥60 kg)
Abbreviations: AD = atopic dermatitis; CMQ = custom MedDRA query; CSR = clinical study report; HLT = high level term; TEAE = treatment-emergent adverse event; TESAE = treatment-emergent serious adverse event; q2w = every 2 weeks; q4w= every 2 weeks.
Source: EFC16823 First-step analysis CSR Table 35 and Table 47; R668-AD-1539 Part B CSR Table 62, Table 70 and Table 71; R668-AD-1526 Primary analysis CSR Table 56 and Table 69.

Source for R668-AD-1652:
/home/fan.xu/sasdata/Data/Production/BDM/R668/R668-AD/R668-AD/Global-sub-ped-0606/China/Programs/TFL/Generated/T_ae_profile_sub1652.sas (fan.xu 23MAR2022 09:15 SAS Linux 9.4)

## 3.2　デュピルマブと関連性のある有害事象

### 3.2.1　日本人小児を対象とした国内試験（生後 6 か月以上 18 歳未満）

**EFC16823 試験**

2.1.3.2.4.1 項に示した方法により全ての TEAE をレビューした結果、成人 AD 患者と比較して、日本人の小児 AD 患者で新たな ADR は特定されなかった。日本人の小児 AD 患者における ADR プロファイルは、成人 AD 患者のものと類似しており、日本人以外の生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児、6 歳以上 12 歳未満の児童及び 12 歳以上 18 歳未満の思春期患者における ADR プロファイルとも類似していた。

### 3.2.2　思春期を対象とした海外試験（12 歳以上 18 歳未満）

**R668-AD-1526 試験**

2.1.3.2.4.2 項に示した方法により全ての TEAE をレビューした結果、デュピルマブの投与を受けた成人 AD 患者と比較して、12 歳以上 18 歳未満の思春期 AD 患者で新たな ADR は特定されなかった。

### 3.2.3　児童を対象とした海外試験（6 歳以上 12 歳未満）

**R668-AD-1652 試験**

2.1.3.2.4.3 項に示した方法により全ての TEAE をレビューした結果、デュピルマブの投与を受けた成人及び 12 歳以上 18 歳未満の思春期 AD 患者と比較して、6 歳以上 12 歳未満の児童 AD 患者で新たな ADR は特定されなかった。

### 3.2.4　乳幼児を対象とした海外試験（生後 6 か月以上 6 歳未満）

**R668-AD-1539 試験 Part B**

2.1.3.2.4.4 項に示した方法により全ての TEAE をレビューした結果、デュピルマブの投与を受けた 6 歳以上 12 歳未満の児童、12 歳以上 18 歳未満の思春期及び成人 AD 患者と比較して、生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児 AD 患者で新たな ADR は特定されなかった。デュピルマブ＋TCS 群でプラセボ＋TCS 群に対して Cox モデルによるハザード比の 95% CI の下限が 1 を上回る TEAE は認められなかった。また、医学的レビューの結果、発現割合の低い PT の評価に基づく ADR は特定されなかった。

## 3.3　個別有害事象の文章による説明

本 Module に含まれる全ての臨床試験について、SAE、治験薬投与中止に至った AE 及び AESI の個別症例の詳細を各 CSR に示した（表 45）。

表 45 - Listing of Clinical Studies with Links to Participant Narratives

| Module | Study Number | Patient Narratives |
|---|---|---|
| Module 5.3.5.1 | EFC16823 (First-step analysis) | [Section 8.3.3 Participant Narratives] |
| Module 5.3.5.1 | EFC16823 (Second-step analysis) | [Section 8.3.3 Participant Narratives] |
| Module 5.3.5.1 | R668-AD-1526 | [Section 16 Participant Narratives] |
| Module 5.3.5.1 | R668-AD-1652 | [Section 15 Participant Narratives] |
| Module 5.3.5.1 | R668-AD-1539 Part B | [Section 8 Participant Narratives] |

# 4　臨床検査値の評価

本項では、4 つの第 3 相試験（EFC16823 試験、R668-AD-1526 試験、R668-AD-1652 試験及び R668-AD-1539 試験 Part B）の結果を提示する。R668-AD-1412 試験（思春期及び児童）は喘息承認申請資料 Module 5.3.5.4、OLE 試験の R668-AD-1434 試験（思春期、児童及び乳幼児）は Module 5.3.5.2 及び R668-AD-1539 試験 Part A（乳幼児）は Module 5.3.5.1 に添付した個々の CSR を参照のこと。

## 4.1　血液学的検査

### 4.1.1　ベースラインからの変化量（平均値又は中央値）

#### 4.1.1.1　赤血球及び血小板

**EFC16823 試験（生後 6 か月以上 18 歳未満）**

治験期間中の赤血球パラメータ（ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数）及び血小板数に臨床的に意味のある経時的変化は認められなかった（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR [Section 5.2.3.1.1]）。

**R668-AD-1526 試験（12 歳以上 18 歳未満）**

治験薬投与期間中の赤血球パラメータ（ヘマトクリット、ヘモグロビン、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、平均赤血球容積、赤血球数）のベースラインからの変化量（平均値又は中央値）に臨床的に意味のある傾向又は投与群間の差は認められなかった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR [Section 9.3.1.1]）。

**R668-AD-1652 試験（6 歳以上 12 歳未満）**

治験薬投与期間中の赤血球パラメータ（ヘマトクリット、ヘモグロビン、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、平均赤血球容積、赤血球数）のベースラインからの変化量（平均値又は中央値）に臨床的に意味のある傾向又は投与群間の差は認められなかった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR [Section 9.3.1.1]）。

**R668-AD-1539 試験 Part B（生後 6 か月以上 6 歳未満）**

治験薬投与期間中の赤血球パラメータ（ヘマトクリット、ヘモグロビン、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、平均赤血球容積、赤血球数）及び血小板数のベースラインからの変化量（平均値又は中央値）に臨床的に意味のある傾向又は投与群間の差は認められなかった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR [Section 5.2.2.1.1]）。

#### 4.1.1.2　白血球

**EFC16823 試験（生後 6 か月以上 18 歳未満）**

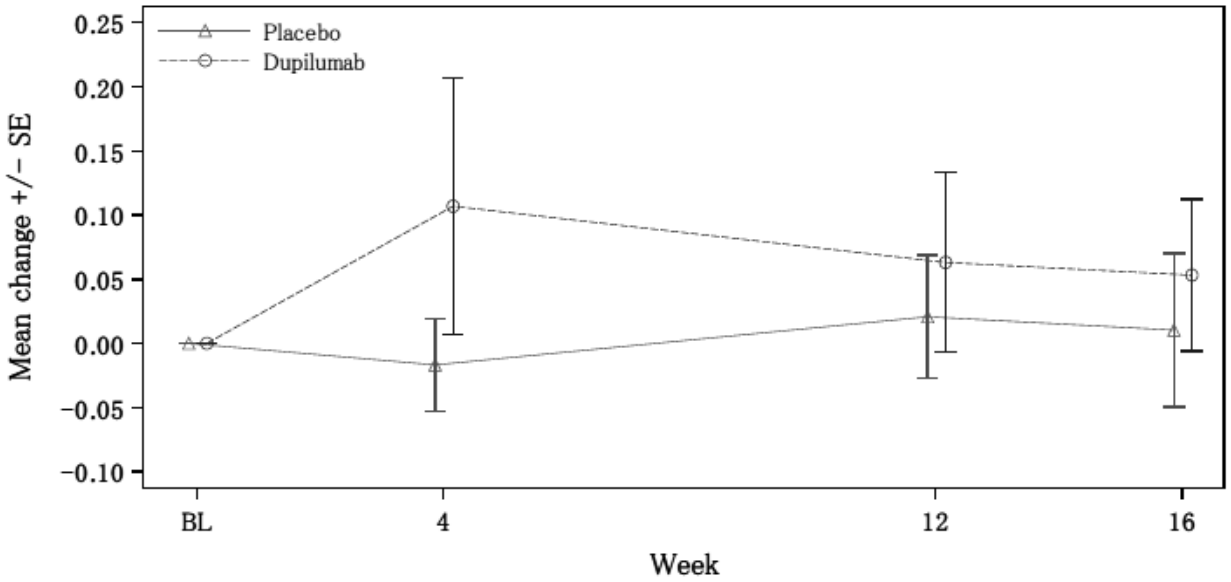
治験期間中、ほとんどの白血球パラメータ（白血球数、好中球数、リンパ球数、単球数、好塩基球数）に臨床的に意味のある経時的変化は認められなかった。

これまでのデュピルマブの試験と同様に、デュピルマブ群では Week 4 で好酸球数の平均値にベースラインからの一過性の増加が認められた。ランダム化投与期間中、プラセボ群では好酸球数の平均値のベースラインからの増加は認められなかった（図 1 及び Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR [Section 5.2.3.1.1]）。

血中好酸球数の増加は、喘息及び AD 患者（成人、12 歳以上 18 歳未満の思春期及び 6 歳以上 12 歳未満の児童）を対象としたデュピルマブの試験で一貫して認められた。

血中好酸球数の増加は、デュピルマブが好酸球の生存、活性化、及び組織への動員に関わる IL-4 及び IL-13 の機能を阻害するが、IL-5 により制御される好酸球の骨髄からの放出は阻害しないという仮説と一致する。その結果、デュピルマブの初回投与により循環血中好酸球数が増加する可能性が考えられる(40)(41)(42)。この循環血中好酸球数の増加は、デュピルマブの長期投与（思春期被験者において 52 週間まで）により徐々に減少することが示されている(40)。

図 1 - Eosinophils ($10^9$/L) - Mean Change from Baseline on-Treatment by Treatment Group during the Randomized Treatment Period in Study EFC16823 - Safety Population




| #participants | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Placebo | 32 | 31 | 28 | 30 |
| Dupilumab | 30 | 29 | 26 | 25 |

Current data cutoff: [redacted]20[redacted]
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD 2022 03 JPN/REPORT/PGM/lab meanchg s f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_meanchg_eos_w16_s_f_i.rtf (29JUN2022 8:30)

**R668-AD-1526 試験（12 歳以上 18 歳未満）**

治験薬投与期間中、ほとんどの白血球パラメータ（好塩基球数、単球数、白血球数、好中球数）のベースラインからの変化量（平均値又は中央値）に臨床的に意味のある傾向又は投与群間の差は認められなかった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR [Section 9.3.1.1]）。

両デュピルマブ群で、好酸球数の平均値はベースラインから一過性に増加し、Week 8 で最も高くなり、投与終了時にベースラインに近い値まで戻った。

**R668-AD-1652 試験（6 歳以上 12 歳未満）**

治験薬投与期間中、ほとんどの白血球パラメータ（好塩基球数、リンパ球数、単球数、白血球数、好中球数）のベースラインからの変化量（平均値又は中央値）に臨床的に意味のある傾向又は投与群間の差は認められなかった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR [Section 9.3.1.1]）。

併合デュピルマブ＋TCS 群では、好酸球数の平均値のベースラインからの増加が認められた。デュピルマブ q2w＋TCS 群では好酸球数の中央値のベースラインからの増加が認められ、Week 16 で好酸球数の平均値及び中央値の両方で最大となった。プラセボ＋TCS 群及びデュピルマブ q4w＋TCS 群では、好酸球数の平均値は Week 8 で最大となり、その後ベースラインまで減少した（Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR [Section 9.3.1.1]及び[Post-text Table 9.1.1.1/2]）。

デュピルマブ q2w＋TCS 群では、好酸球数増加と関連のある TEAE が 1/122 名（0.8%）に認められた（Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR [Post-text Table 7.2.1.1/1]）。この被験者の好酸球数は Week 4 に $0.78 \times 10^9$/L となったため、中等度の好酸球増加症の TEAE として報告されたが、治験薬との因果関係は否定された。その後、好酸球数はベースラインまで徐々に回復し、投与終了時には $0.55 \times 10^9$/L となった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR [Listing 2.8.1/2]）。後遺症は認められず、被験者は治験薬投与を継続した。

**R668-AD-1539 試験 Part B（生後 6 か月以上 6 歳未満）**

治験薬投与期間中、ほとんどの白血球パラメータ（好塩基球数、リンパ球数、単球数、白血球数、好中球数）のベースラインからの変化量（平均値又は中央値）に臨床的に意味のある傾向や投与群間の差は認められなかった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR [Section 5.2.2.1.1]）。

デュピルマブ＋TCS 群では、ベースラインからの変化量の平均値で評価した好酸球数の増加が Week 4 及び Week 16 に認められた。好酸球数は、Week 4 で最も増加し、Week 16 でベースラインに戻る傾向が認められた。この増加は中央値では認められなかったことから、少数の被験者が好酸球数のベースラインからの変化量の平均値に影響を及ぼしたことが示唆された（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR [Section 5.2.2.1.1]）。注目すべき点ではあるが、これらの変化に臨床的な意味はなかった。

### 4.1.2 個々の患者の変化

#### 4.1.2.1 赤血球及び血小板

**EFC16823 試験（生後 6 か月以上 18 歳未満）**

治験期間中の赤血球パラメータ（ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数）及び血小板数のベースラインからのカテゴリーの変化に意味のある傾向又は投与群間の差は認められなかった（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR Appendix [16.2.8.4.1.1]及び[16.2.8.4.1.2]）。

**R668-AD-1526 試験（12 歳以上 18 歳未満）**

いずれの投与群でも赤血球パラメータ及び血小板数のベースラインからのカテゴリーの変化に臨床的に意味のある傾向又は投与群間の差は認められなかった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR [Section 9.3.1.2]）。

**R668-AD-1652 試験（6 歳以上 12 歳未満）**

いずれの投与群でも赤血球パラメータ及び血小板数のベースラインからのカテゴリーの変化に意味のある傾向又は投与群間の差は認められなかった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR [Section 9.3.1.2]）。

**R668-AD-1539 試験 Part B（生後 6 か月以上 6 歳未満）**

いずれの投与群でも赤血球パラメータのベースラインからのカテゴリーの変化に意味のある傾向は認められなかった。血小板数がベースラインの正常値から高値に移行した被験者の割合は、デュピルマブ＋TCS 群（Week 4 : 4/39 名［10.3%］、Week 16 : 5/38 名［13.2%］）よりプラセボ＋TCS 群（Week 4 : 11/39 名［28.2%］、Week 16 : 19/37 名［51.4%］）で高かった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR [Section 5.2.2.1.2]）。

#### 4.1.2.2 白血球

**EFC16823 試験（生後 6 か月以上 18 歳未満）**

治験期間中の白血球パラメータ（白血球数、好中球数、リンパ球数、単球数、好塩基球数、好酸球数）のベースラインからのカテゴリーの変化に臨床的に意味のある傾向又は投与群間の差は認められなかった。ランダム化投与期間中、好酸球数がベースラインの正常値から高値（ULN 超）に移行した被験者の割合は、デュピルマブ群（8/22 名［36.4%］）とプラセボ群（8/23 名［34.8%］）で同程度であった（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR Appendix [16.2.8.4.2.1]及び[16.2.8.4.2.2]）。

**R668-AD-1526 試験（12 歳以上 18 歳未満）**

好酸球数がベースラインの正常値から高値に移行した被験者の割合は、Week 4 ではプラセボ群（21.9%）よりデュピルマブ q2w 群（25.7%）で僅かに高かった。これ以外は、いずれの投与群でも白血球パラメータのベースラインからのカテゴリーの変化に意味のある傾向又は投与群間の差は認められなかった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR [Section 9.3.1.2]）。

**R668-AD-1652 試験（6 歳以上 12 歳未満）**

好塩基球数、白血球数、リンパ球数及び単球数について、ベースラインからのカテゴリーの意味のある変化は認められなかった。好酸球数について、試験期間を通してベースラインの正常値から高値への移行が認められ、Week 16 で高値に移行した被験者の割合は、プラセボ＋TCS 群（15/41 名［36.6%］）よりデュピルマブ q2w＋TCS 群（23/53 名［43.4%］）で高かった。好中球数について、ベースラインの正常値から Week 16 で低値へ移行した被験者の割合は、デュピルマブ q4w＋TCS 群 12/108 名（11.1%）に対し、プラセボ＋TCS 群 4/98 名（4.1%）、デュピルマブ q2w＋TCS 群 2/104 名（1.9%）であったが、PCSV の発現割合に差は認められなかった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR [Section 9.3.1.2]）。好酸球数増加と関連のある TEAE が、デュピルマブ q2w＋TCS 群 1/122 名（0.8%）に認められた（Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR [Post-text Table 7.2.1.1/1]）。

**R668-AD-1539 試験 Part B（生後 6 か月以上 6 歳未満）**

ほとんどの白血球パラメータ（好塩基球数、リンパ球数、単球数、白血球数、好中球数）では、ベースラインからのカテゴリーの意味のある変化は認められなかった。好酸球数について、両投与群でベースラインの正常値から Week 4 及び Week 16 で高値への移行が認められ、いずれの投与群でも高値へ移行した被験者の割合が最も高かったのは Week 4 であった（デュピルマブ＋TCS 群：10 名［35.7%］、プラセボ＋TCS 群：8 名［29.6%］）（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR [Section 5.2.2.1.2]）。

### 4.1.3 臨床的に重要な検査値異常

#### 4.1.3.1 赤血球及び血小板

**EFC16823 試験（生後 6 か月以上 18 歳未満）**

ランダム化投与期間において比較的発現割合が高かった PCSA（いずれかの投与群で 20%以上）は、ヘマトクリット高値であった。

ヘマトクリット高値の PCSA は、プラセボ群よりデュピルマブ群で発現割合が低かった。これ以外では、赤血球パラメータ及び血小板数（ベースラインの状態は問わない）に関する PCSA の発現割合は投与群間で同程度であった（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR [Section 5.2.3.1.2]）。

SAE 又は治験薬投与中止に至った TEAE として報告された血液学的パラメータの臨床検査値異常はなかった（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR [Section 5.2.3.1.3]）。

**R668-AD-1526 試験（12 歳以上 18 歳未満）**

赤血球パラメータ及び血小板数について、治験薬投与下で発現した PCSV にデュピルマブ群とプラセボ群で臨床的に意味のある差は認められなかった。治験薬投与下で発現した赤血球パラメータ及び血小板数の PCSV の発現割合は、プラセボ群で 4.7%（4/85 名）、デュピルマブ q4w 群で 8.5%（7/82 名）、デュピルマブ q2w 群で 2.4%（2/82 名）であった。SAE 又は治験薬投与中止に至った TEAE として報告された赤血球パラメータ又は血小板数の臨床検査値異常はなかった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR [Post-text Table 9.1.3.1/1]）。

**R668-AD-1652 試験（6 歳以上 12 歳未満）**

赤血球パラメータ及び血小板数について、治験薬投与下で発現した PCSV にデュピルマブ＋TCS 群とプラセボ＋TCS 群で意味のある差は認められなかった。治験薬投与下で発現した PCSV の発現割合はいずれの投与群でも低かった（プラセボ＋TCS 群：2/120 名［1.7%］、デュピルマブ q4w＋TCS 群：2/119 名［1.7%］、デュピルマブ q2w＋TCS 群：5/122 名［4.1%］）。SAE 又は治験薬投与中止に至った TEAE として報告された赤血球パラメータ又は血小板数の臨床検査値異常はなかった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR [Section 9.3.1.3]）。

**R668-AD-1539 試験 Part B（生後 6 か月以上 6 歳未満）**

赤血球パラメータ及び血小板数について、治験薬投与下で発現した PCSV の発現割合は低く、両投与群で同程度であった（プラセボ＋TCS 群：5 名［6.5%］、デュピルマブ＋TCS 群：3 名［3.7%］）。SAE 又は治験薬投与中止に至った TEAE として報告された赤血球パラメータ又は血小板数の臨床検査値異常はなかった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR [Section 5.2.2.1.3]）。

#### 4.1.3.2　白血球

**EFC16823 試験（生後 6 か月以上 18 歳未満）**

ランダム化投与期間において比較的発現割合が高かった PCSA（いずれかの投与群で 20%以上）は、好酸球数高値であった（デュピルマブ群：53.3%［16/30 名］、プラセボ群：50.0%［16/32 名］）。

白血球パラメータの PCSA の発現割合（ベースラインの状態は問わない）は、好中球数低値がプラセボ群（0%［0/32 名］）よりデュピルマブ群（10.0%［3/30 名］）で高かったことを除き、投与群間で同程度であった（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR [Section 5.2.3.1.2]）。1 名では、デュピルマブ投与開始前のスクリーニング時に好中球減少症が発現し、治験薬の初回投与後に治験薬投与中止に至った。

SAE 又は治験薬投与中止に至った TEAE として報告された白血球パラメータの臨床検査値異常はなかった（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR [Section 5.2.3.1.3]）。

**R668-AD-1526 試験（12 歳以上 18 歳未満）**

16 週間の投与期間中、治験薬投与下で発現した白血球パラメータ（好酸球数以外）の PCSV に、デュピルマブ群とプラセボ群で意味のある差は認められなかった。16 週間の投与期間中における治験薬投与下で発現した白血球パラメータの PCSV の発現割合は、デュピルマブ q2w 群 34.1%（28/82 名）、デュピルマブ q4w 群 23.2%（19/82 名）、プラセボ群 28.2%（24/85 名）であった。治験薬投与下で発現した好酸球数増加の PCSV の発現割合は、プラセボ群（18.8%）及びデュピルマブ q4w 群（12.2%）よりデュピルマブ q2w 群（24.4%）で高かった。治験薬投与下で発現した白血球パラメータの PCSV のうち 1 件は TEAE として報告された。SAE 又は治験薬投与中止に至った TEAE として報告された白血球パラメータの臨床検査値異常はなかった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR [Section 9.3.1.3]及び[Post-text Table 9.1.3.2/1]）。

**R668-AD-1652 試験（6 歳以上 12 歳未満）**

治験薬投与下で発現した白血球パラメータの PCSV の発現割合は、プラセボ＋TCS 群（52/120 名［43.3%］）と比較して、デュピルマブ q2w＋TCS 群（52/122 名［42.6%］）で同程度、デュピルマブ q4w＋TCS 群（34/119 名［28.6%］）で低かった。これらの結果は主に好酸球数に関する PCSV によるものであった。治験薬投与下で発現した好酸球数増加の PCSV は、デュピルマブ q2w＋TCS 群 28/122 名（23.0%）、デュピルマブ q4w＋TCS 群 14/119 名（11.8%）、プラセボ＋TCS 群 24/119 名（20.2%）に認められた。SAE 又は治験薬投与中止に至った TEAE として報告された白血球パラメータの臨床検査値異常はなかった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR [Section 9.3.1.3]）。

**R668-AD-1539 試験 Part B（生後 6 か月以上 6 歳未満）**

治験薬投与下で発現した白血球パラメータの PCSV の発現割合は、プラセボ＋TCS 群よりデュピルマブ＋TCS 群で高かった。この差は主に好酸球数に関する PCSV によるものであった。治験薬投与下で発現した好酸球増加の PCSV は、プラセボ＋TCS 群 9 名（11.7%）に対し、デュピルマブ＋TCS 群 13 名（15.9%）に認められた（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR [Section 5.2.2.1.3]）。

デュピルマブ＋TCS 群において、好酸球増加症が 2/83 名（2.4%）、好中球減少症が 1/83 名（1.2%）、白血球数増加が 1/83 名（1.2%）に認められた。これらの事象はいずれも非重篤で、治験薬投与中止に至らなかった。好酸球増加症の TEAE は臨床検査値異常のみで、関連する臨床症状はなく、治験薬投与の中断又は中止に至ったものはなかった。

好酸球増加症及び白血球数増加は、投与終了までに回復（好酸球増加症 1 件、白血球増加 1 件）又は軽快（好酸球増加症 1 件）した。好中球減少症は、投与終了時に未回復であった（ベースライン：$1.69 \times 10^9$/L、Week 4：$1.24 \times 10^9$/L、Week 16：$1.29 \times 10^9$/L、基準範囲：1.5～$8.5 \times 10^9$/L）。これらの事象と関連する臨床症状は認められなかった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR Section 5.2.2.1.3）。

## 4.2 血液生化学検査

### 4.2.1 ベースラインからの変化量（平均値又は中央値）

**EFC16823 試験（生後 6 か月以上 18 歳未満）**

治験期間中、LDH を除き、代謝機能（グルコース、コレステロール、トリグリセリド、総蛋白、アルブミン、クレアチンキナーゼ）、電解質、腎機能及び肝機能パラメータに臨床的に意味のある経時的変化は認められなかった（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR [Section 5.2.3.2]）。

AD 患者を対象としたデュピルマブのこれまでの試験と同様に、デュピルマブ群では LDH の平均値にベースラインからの経時的な低下が認められ、デュピルマブ投与による AD の疾患活動性及び重症度の低下が示唆された。プラセボ群では、ランダム化投与期間中の LDH の平均値にベースラインからの低下は認められなかった（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR [Section 5.2.3.2.4.1]）。

**R668-AD-1526 試験（12 歳以上 18 歳未満）**

代謝機能（アルブミン、クレアチンキナーゼ、グルコース、総蛋白）、電解質、腎機能、肝機能又は脂質のほとんどの血液生化学パラメータについて、いずれの投与群でもベースラインからの変化量（平均値又は中央値）に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。両デュピルマブ群で、治験薬投与期間中に LDH の平均値のベースラインからの減少が見られた。プラセボ群の LDH の平均値のベースラインからの減少は、デュピルマブ群と比較して小さかった。これは、LDH 高値が AD の疾患活動性及び重症度と関連性があることから予測されたものであった(43)。しかし、LDH の平均値は各投与群で全ての来院時で基準範囲内であった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR [Section 9.3.2.1]）。LDH の平均値が最も減少したのは、全ての投与群で Week 16 であった（デュピルマブ q2w 群：−87.7 U/L、デュピルマブ q4w 群：−91.9 U/L、プラセボ群：−28.3 U/L）。

**R668-AD-1652 試験（6 歳以上 12 歳未満）**

代謝機能（グルコース、アルブミン、クレアチンキナーゼ、総蛋白）、電解質、腎機能、肝機能又は脂質のほとんどの血液生化学パラメータについて、いずれの投与群でもベースラインからの変化量（平均値又は中央値）に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。両デュピルマブ＋TCS 群で、投与期間中に LDH のベースラインからの減少（平均値及び中央値）が認められた。これは、LDH 高値が AD の疾患活動性及び重症度と関連性があることから予測されたものであった(43)。Week 16 での LDH のベースラインからの変化量の平均値は、デュピルマブ q2w＋TCS 群で−42.2 U/L、デュピルマブ q4w＋TCS 群で−39.4 U/L、プラセボ＋TCS 群で−0.4 U/L であった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR [Section 9.3.2.1]）。

**R668-AD-1539 試験 Part B（生後 6 か月以上 6 歳未満）**

代謝機能（アルブミン、クレアチンキナーゼ、グルコース、総蛋白）、電解質、腎臓、肝臓又は脂質に関する多くの血液生化学パラメータについて、いずれの投与群でも平均値又は中央値の経時的な増加又は減少を示す臨床的に意味のある傾向は認められなかった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR [Section 5.2.2.2.1]）。

デュピルマブ＋TCS 群では早期の Week 4（本治験の治験薬投与後の最初の評価時）で LDH がベースラインから減少したのに対し、プラセボ＋TCS 群では変化はなかった（p = 0.0001）。LDH のベースラインから Week 16 までの中央値の減少は、プラセボ＋TCS 群では−1.47%であったのに対し、デュピルマブ＋TCS 群では−12.63%であった（プラセボ群に対する名目上の p 値：p < 0.0001）（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR [Section 5.4.1.3]）。これは、LDH 高値が AD の疾患活動性及び重症度と関連性があることから予測されたものであった(43)。

### 4.2.2 個々の患者の変化

**EFC16823 試験（生後 6 か月以上 18 歳未満）**

治験期間中の血液生化学パラメータのベースラインからのカテゴリーの変化について、意味のある傾向又は投与群間の差は認められなかった（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR Appendix [16.2.8.4.3]、[16.2.8.4.4]、[16.2.8.4.5]及び[16.2.8.4.6]）。

**R668-AD-1526 試験（12 歳以上 18 歳未満）**

血液生化学パラメータのベースラインからのカテゴリーの変化について、いずれの投与群でも臨床的に意味のある傾向は認められなかった。全ての投与群で一部の血液生化学パラメータにベースラインの正常値から高値又は低値へ移行した被験者が散発的に認められた（Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR [Section 9.3.2.2]）。

**R668-AD-1652 試験（6 歳以上 12 歳未満）**

血液生化学パラメータのベースラインからのカテゴリーの変化について、いずれの投与群でも臨床的に意味のある傾向は認められなかった。全ての投与群で一部の血液生化学パラメータにベースラインの正常値から高値又は低値へ移行した被験者が散発的に認められた（Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR [Section 9.3.2.2]）。

**R668-AD-1539 試験 Part B（生後 6 か月以上 6 歳未満）**

血液生化学パラメータのベースラインからのカテゴリーの変化について、いずれの投与群でも臨床的に意味のある傾向は認められなかった。全ての投与群で一部の血液生化学パラメータにベースラインの正常値から高値又は低値に移行した被験者が散発的に認められた（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR [Section 5.2.2.2.2]）。

### 4.2.3 臨床的に重要な検査値異常

#### 4.2.3.1 代謝機能検査

**EFC16823 試験（生後 6 か月以上 18 歳未満）**

ランダム化投与期間における代謝機能パラメータの PCSA（ベースラインの状態は問わない）の発現割合は低く、全ての代謝機能パラメータについて両投与群間で同程度であった（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR [Section 5.2.3.2.2.2]）。

SAE 又は治験薬投与中止に至った TEAE として報告された代謝機能パラメータの臨床検査値異常はなかった。

**R668-AD-1526 試験（12 歳以上 18 歳未満）**

治験薬投与下で発現した代謝機能パラメータの PCSV の発現割合は、デュピルマブ q4w 群 4.9%（4/82 名）、デュピルマブ q2w 群 2.4%（2/82 名）、プラセボ群 3.5%（3/85 名）であった。最も多く認められた治験薬投与下で発現した代謝機能パラメータの PCSV は、クレアチンキナーゼ 3 × ULN 以上（ベースライン時 : 3 × ULN 未満）であり、デュピルマブ q2w 群 2.4%（2/82 名）及びプラセボ群 2.4%（2/85 名）に対し、デュピルマブ q4w 群 4.9%（4/82 名）に認められた。多くの場合、直近に激しい運動歴があったことが、クレアチンキナーゼ増加の原因になったと考えられた(44)。これらの事象は一過性で時間の経過とともに完全に消失した。これらの被験者では、臨床所見又は臨床検査値から横紋筋融解症は示唆されなかった。これ以外には、いずれの投与群でも 2 名以上に報告された治験薬投与下で発現した代謝機能パラメータの PCSV はなかった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR [Section 9.3.2.3]及び[Post-text Table 9.2.3.1/1]）。

**R668-AD-1652 試験（6 歳以上 12 歳未満）**

治験薬投与下で発現した代謝機能パラメータの PCSV の発現割合は、プラセボ＋TCS 群 2.5%（3/120 名）、デュピルマブ q4w＋TCS 群 0.8%（1/119 名）、デュピルマブ q2w＋TCS 群 3.3%（4/122 名）であった。最も多く認められた治験薬投与下で発現した代謝機能パラメータの PCSV は低血糖であり、デュピルマブ q4w＋TCS 群 0.8%（1/119 名）、デュピルマブ q2w＋TCS 群 2.5%（3/122 名）に認められた。低血糖に関連する TEAE は報告されなかった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR [Section 9.3.2.3]）。

**R668-AD-1539 試験 Part B（生後 6 か月以上 6 歳未満）**

治験薬投与下で発現した代謝機能パラメータの PCSV の発現割合は、プラセボ＋TCS 群 3.8%（3/78 名）で、デュピルマブ＋TCS 群では認められなかった。プラセボ＋TCS 群の治験薬投与下で発現した代謝機能パラメータの PCSV の発現割合は、高血糖（2.6%［2/78 名］）及び低血糖（1.3%［1/78 名］）であった。代謝機能パラメータの PCSV に関連する TEAE は報告されなかった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR [Section 5.2.2.2.3]）。

### 4.2.3.2　電解質検査

**EFC16823 試験（生後 6 か月以上 18 歳未満）**

ランダム化投与期間における電解質パラメータの PCSA（ベースラインの状態は問わない）の発現割合は低く、全ての電解質パラメータについて両投与群間で同程度であった（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR [Section 5.2.3.2.1.2]）。

SAE 又は治験薬投与中止に至った TEAE として報告された電解質パラメータの臨床検査値異常はなかった。

**R668-AD-1526 試験（12 歳以上 18 歳未満）**

治験薬投与下で発現した電解質パラメータの PCSV の発現割合は、デュピルマブ q4w 群 1.2%（1/82 名）及びプラセボ群 4.7%（4/85 名）に対し、デュピルマブ q2w 群 6.1%（5/82 名）であった。比較的多く認められた治験薬投与下で発現した電解質パラメータの PCSV は、デュピルマブ q2w 群及びプラセボ群のカリウム低値（それぞれ 3.7%［3/82 名］及び 3.5%［3/85 名］）及びデュピルマブ q2w 群のカリウム増加（2.4%［2/82 名］）であった。これ以外には、いずれの投与群でも 2 名以上に報告された治験薬投与下で発現した電解質パラメータの PCSV はなかった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR [Section 9.3.2.3]及び[Post-text Table 9.2.3.2/1]）。

**R668-AD-1652 試験（6 歳以上 12 歳未満）**

治験薬投与下で発現した電解質パラメータの PCSV の発現割合は、プラセボ＋TCS 群 3.3%（4/120 名）、デュピルマブ q4w＋TCS 群 1.7%（2/119 名）、デュピルマブ q2w＋TCS 群 1.6%（2/122 名）であった。最も多く認められた治験薬投与下で発現した電解質パラメータの PCSV は高カリウム血症であり、プラセボ＋TCS 群 2.5%（3/120 名）、デュピルマブ q4w＋TCS 群 0.8%（1/119 名）、デュピルマブ q2w＋TCS 群 0.8%（1/122 名）であった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR [Section 9.3.2.3]）。

**R668-AD-1539 試験 Part B（生後 6 か月以上 6 歳未満）**

治験薬投与下で発現した電解質パラメータの PCSV の発現割合は、プラセボ＋TCS 群 1.3%（1/78 名）、デュピルマブ＋TCS 群 3.6%（3/83 名）であった。全ての電解質パラメータの PCSV はカリウムに関するものであり、デュピルマブ＋TCS 群 1 名にカリウム低値、デュピルマブ＋TCS 群 2 名及びプラセボ＋TCS 群 1 名にカリウム高値が認められた。電解質パラメータの PCSV に関連する TEAE は報告されなかった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR [Section 5.2.2.2.3]）。

### 4.2.3.3 腎機能検査

**EFC16823 試験（生後 6 か月以上 18 歳未満）**

ランダム化投与期間における腎機能パラメータの PCSA（ベースラインの状態は問わない）の発現割合は低く、全ての腎機能パラメータについて両投与群間で同程度であった（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR [Section 5.2.3.2.3.2]）。

SAE 又は治験薬投与中止に至った TEAE として報告された腎機能パラメータの臨床検査値異常はなかった。

**R668-AD-1526 試験（12 歳以上 18 歳未満）**

治験薬投与下で発現した腎機能パラメータの PCSV の発現割合は、デュピルマブ q2w 群（15.9%［13/82 名］）、デュピルマブ q4w 群（14.6%［12/82 名］）及びプラセボ群（17.6%［15/85 名］）で同程度であった。最も多く認められた腎機能パラメータの PCSV は、クレアチニンのベースラインからの 30%以上の増加であり、発現割合はデュピルマブ q2w 群（9.8%［8/82 名］）、デュピルマブ q4w 群（8.5%［7/82 名］）及びプラセボ群（9.4%［8/85 名］）で同程度であった。これらの被験者のクレアチニン値は基準範囲内にとどまった。次に多く報告された腎機能パラメータの PCSV は高尿酸血症であり、デュピルマブ q4w 群（3.7%［3/82 名］）及びデュピルマブ q2w 群（4.9%［4/82 名］）と比較して、プラセボ群（8.2%［7/85 名］）で発現割合が高かった。血中尿素窒素増加がプラセボ群 3.5%（3/85 名）、デュピルマブ q2w 群及びデュピルマブ q4w 群各 2.4%（2/82 名）に認められたことを除き、これ以外には、いずれの投与群でも 2 名以上の被験者に報告された治験薬投与下で発現した腎機能パラメータの PCSV はなかった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR [Section 9.3.2.3]及び [Post-text Table 9.2.3.3/1]）。

**R668-AD-1652 試験（6 歳以上 12 歳未満）**

治験薬投与下で発現した腎機能パラメータの PCSV の発現割合は、プラセボ＋TCS 群 10.8%（13/120 名）、デュピルマブ q4w＋TCS 群 15.1%（18/119 名）、デュピルマブ q2w＋TCS 群 12.3%（15/122 名）であった。最も多く認められた腎機能パラメータの PCSV は、クレアチニンのベースラインからの 30%以上の増加であり、プラセボ＋TCS 群 10.0%（12/120 名）、デュピルマブ q4w＋TCS 群 10.9%（13/119 名）、デュピルマブ q2w＋TCS 群 7.4%（9/122 名）に認められた（Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR [Section 9.3.2.3]）。

**R668-AD-1539 試験 Part B（生後 6 か月以上 6 歳未満）**

治験薬投与下で発現した腎機能パラメータのPCSVの発現割合は、プラセボ＋TCS群5.1%（4/78名）、デュピルマブ＋TCS 群 6.0%（5/83 名）であった。全ての腎機能パラメータの PCSV は血中尿素窒素高値であった。腎機能パラメータの PCSV に関連する TEAE は報告されなかった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR [Section 5.2.2.2.3]）。

#### 4.2.3.4 肝機能検査

**EFC16823 試験（生後 6 か月以上 18 歳未満）**

ランダム化投与期間における肝機能パラメータの PCSA（ベースラインの状態は問わない）の発現割合は低く、全ての肝機能パラメータについて両投与群間で同程度であった（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR [Section 5.2.3.2.4.2]）。

SAE 又は治験薬投与中止に至った TEAE として報告された肝機能パラメータの臨床検査値異常はなかった。

**R668-AD-1526 試験（12 歳以上 18 歳未満）**

治験薬投与下で発現した肝機能パラメータの PCSV の発現割合は、デュピルマブ q4w 群 8.5%（7/82 名）、デュピルマブ q2w 群 4.9%（4/82 名）、プラセボ群 3.5%（3/85 名）であった。最も多く認められた肝機能パラメータの PCSV は ALP 増加で、デュピルマブ q4w 群 4.9%（4/82 名）、デュピルマブ q2w 群 1.2%（1/82 名）及びプラセボ群 2.4%（2/85 名）に認められた。これ以外には、ビリルビン増加がデュピルマブ q4w 群 3.7%（3/82 名）に認められたことを除き、いずれの投与群でも 2 名以上に認められた治験薬投与下で発現した肝機能パラメータの PCSV は認められなかった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR [Section 9.3.2.3]及び[Post-text Table 9.2.3.4/1]）。

**R668-AD-1652 試験（6 歳以上 12 歳未満）**

治験薬投与下で発現した肝機能パラメータの PCSV の発現割合は、プラセボ＋TCS 群 0%、デュピルマブ q4w＋TCS 群 2.5%（3/119 名）、デュピルマブ q2w＋TCS 群 0.8%（1/122 名）であった。最も多く認められた治験薬投与下で発現した肝機能パラメータの PCSV は ALP 増加で、デュピルマブ q4w＋TCS 群 1.7%（2/119 名）、デュピルマブ q2w＋TCS 群 0.8%（1/122 名）に認められた（Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR [Section 9.3.2.3]）。

**R668-AD-1539 試験 Part B（生後 6 か月以上 6 歳未満）**

治験薬投与下で発現した肝機能パラメータの PCSV の発現割合は、デュピルマブ＋TCS 群 2.4%（2/83 名）であった。

ALP 高値の PCSV が 1 名の被験者に認められた。当該被験者の ALP は、スクリーニング時及び Week 4 で基準範囲内（基準範囲：150～370 IU/L）であったが、Week 16 で 643 IU/L に増加した。ALT、AST 及びビリルビンは、スクリーニング時及び Week 4 で基準範囲内であった。

抱合ビリルビン高値の PCSV が 1 名の被験者でスクリーニング時、Week 4 及び Week 16 に認められた。当該被験者のビリルビン（基準範囲：17.1 µmol/L 以下）は、スクリーニング時（23.3 µmol/L）、Week 4（20.2 µmol/L）及び Week 16（22.4 µmol/L）で高値であった。直接ビリルビン（基準範囲：6.8 µmol/L

以下）は、スクリーニング時（7.4 µmol/L）、Week 4（7.7 µmol/L）及び Week 16（8.9 µmol/L）で高値であった。間接ビリルビンは、全ての来院時で基準範囲内であった。ALT、AST 及び ALP は、スクリーニング時、Week 4 及び Week 16 で全て基準範囲内であった。

プラセボ＋TCS 群で肝機能パラメータの PCSV は認められなかった。肝機能パラメータの PCSV に関連した TEAE も認められなかった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR [Section 5.2.2.2.3]）。

## 4.3　尿検査

**EFC16823 試験（生後 6 か月以上 18 歳未満）**

治験期間中、実施医療機関で尿検査を実施した。全体として、ランダム化投与期間中に尿パラメータのいずれかで基準範囲外の値が 3 名（デュピルマブ／デュピルマブ群：1 名、プラセボ／デュピルマブ群：2 名）に認められた（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR Appendix [16.2.8.3.7.1]）。

**R668-AD-1526 試験（12 歳以上 18 歳未満）**

尿パラメータについて、ベースラインからの変化量（平均値）又はベースラインからのカテゴリーの変化に傾向は認められなかった。また、治験期間中における治験薬投与下で発現した尿パラメータの PCSV にも傾向は認められなかった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR [Section 9.3.3]）。

なお、R668-AD-1434 試験では、尿検査の一部として評価したパラメータに、治験期間を通してベースラインからの変化量（平均値）に傾向又は意味のある変化は認められなかった。ベースラインからのカテゴリーの意味のある変化も認められなかった。全体として、治験薬投与下で発現した尿パラメータの PCSV が被験者の 20.8%（30/144 名）に認められた。その内訳は、尿蛋白 16.0%（23/144 名）、血尿 13.1%（11/84 名）、ケトン尿 2.1%（3/144 名）、糖尿 0.7%（1/144 名）であった。血尿の TEAE が 1 名に認められたが、一過性のものであり、デュピルマブとの因果関係は否定された（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 First-step analysis CSR [Section 9.3.3]）。

**R668-AD-1652 試験（6 歳以上 12 歳未満）**

いずれの投与群でも、尿パラメータのベースラインからの変化量（平均値又は中央値）に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。尿パラメータのベースラインからのカテゴリーの変化に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。治験薬投与下で発現した尿パラメータの PCSV の発現割合は、プラセボ＋TCS 群 24.2%（29/120 名）、デュピルマブ q4w＋TCS 群 16.9%（20/118 名）、デュピルマブ q2w＋TCS 群 24.6%（30/122 名）であった。最も多く認められた尿パラメータの PCSV は蛋白尿で、プラセボ＋TCS 群 21.7%（26/120 名）、デュピルマブ q4w＋TCS 群 16.9%（20/118 名）、デュピルマブ q2w＋TCS 群 18.0%（22/122 名）に認められた（Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR [Section 9.3.3]）。

**R668-AD-1539 試験 Part B（生後 6 か月以上 6 歳未満）**

本治験で尿検査は実施しなかった。

# 5　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

本項では、4 つの第 3 相試験（EFC16823 試験、R668-AD-1526 試験、R668-AD-1652 試験及び R668-AD-1539 試験 Part B）の結果を示す。R668-AD-1412 試験（思春期及び児童）は喘息承認申請資料 Module 5.3.5.4、OLE 試験の R668-AD-1434 試験（思春期、児童及び乳幼児）は Module 5.3.5.2、及び R668-AD-1539 試験 Part A（乳幼児）は Module 5.3.5.1 に添付した個々の CSR を参照のこと。

## 5.1　バイタルサイン及び体重

### 5.1.1　ベースラインからの変化量（平均値及び中央値）

**EFC16823 試験（生後 6 か月以上 18 歳未満）**

治験期間中のバイタルサイン（体重を含む）に臨床的に意味のある経時的変化は認められなかった（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR [Section 5.2.4.1.1]）。

**R668-AD-1526 試験（12 歳以上 18 歳未満）**

いずれの投与群でも、バイタルサイン及び体重のベースラインからの変化量（平均値又は中央値）に臨床的に意味のある傾向は認められなかった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR [Section 9.4.1.1]）。

**R668-AD-1652 試験（6 歳以上 12 歳未満）**

いずれの投与群でも、バイタルサインのベースラインからの変化量（平均値又は中央値）に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。体重の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は全ての投与群でベースラインから Week 16 まで増加し、プラセボ＋TCS 群でそれぞれ 1.1（1.94）kg 及び 0.6（0：1.9）kg、デュピルマブ q4w＋TCS 群でそれぞれ 1.9（2.29）kg 及び 1.4（0.7：2.9）kg、デュピルマブ q2w＋TCS 群でそれぞれ 2.6（4.24）kg 及び 1.8（0.8：2.8）kg であった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR [Section 9.4.1.1]）。

**R668-AD-1539 試験 Part B（生後 6 か月以上 6 歳未満）**

いずれの投与群でも、バイタルサインのベースラインからの変化量（平均値又は中央値）に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。低年齢の被験者集団で予想されていたとおり、体重の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、両投与群でベースラインから Week 16 まで増加し、プラセボ＋TCS 群でそれぞれ 0.6（0.80） kg 及び 0.6（0.3：1.1） kg、デュピルマブ＋TCS 群でそれぞれ 1.3（1.0） kg 及び 1.3（0.7：1.7） kg であった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR [Section 5.2.3.2]）。

### 5.1.2　臨床的に重要な検査値異常

**EFC16823 試験（生後 6 か月以上 18 歳未満）**

ランダム化投与期間中に比較的多く認められたバイタルサイン及び体重に関する PCSA（いずれかの投与群で 20%以上）は、座位拡張期血圧上昇（高値かつベースラインから上昇）（デュピルマブ群：

13.3%［4/30 名］、プラセボ群：34.4%［11/32 名］）、呼吸数低値（児童）（デュピルマブ群：53.3%［16/30 名］、プラセボ群：53.1%［17/32 名］）であった（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR [Section 5.2.4.1.2]）。

バイタルサイン及び体重に関する PCSA の発現割合は、座位拡張期血圧上昇の PCSA（高値かつベースラインからの上昇）でデュピルマブ群がプラセボ群より低かった（デュピルマブ群：13.3%［4/30 名］、プラセボ群：34.4%［11/32 名］）ことを除き、全てのバイタルサインについて投与群間で同程度であった。

SAE 又は治験薬投与中止に至った TEAE として報告されたバイタルサインの異常に関連する TEAE はなかった（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR [Section 5.2.4.1.3]）。

**R668-AD-1526 試験（12 歳以上 18 歳未満）**

本治験では、心拍数及び体温について臨床的に意味のある所見はほとんど認められなかった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR [Section 9.4.1.2]）。

**R668-AD-1652 試験（6 歳以上 12 歳未満）**

治験薬投与下で発現したバイタルサインに関する PCSV は、プラセボ＋TCS 群 65/120 名（54.2%）、デュピルマブ q4w＋TCS 群 66/120 名（55.0%）、デュピルマブ q2w＋TCS 群 71/122 名（58.2%）に認められた。本治験では、心拍数及び体温について臨床的に意味のある所見はほとんど認められなかった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR [Section 9.4.1.2]）。

**R668-AD-1539 試験 Part B（生後 6 か月以上 6 歳未満）**

治験薬投与下で発現したバイタルサインの PCSV の発現割合に、臨床的に意味のある投与群間の差は認められなかった。

治験薬投与下で発現したバイタルサインに関する PCSV は、プラセボ＋TCS 群 46/78 名（59.0%）、デュピルマブ＋TCS 群 46/83 名（55.4%）に認められた。呼吸数増加を除き、全ての PCSV の発現割合は両投与群間で同程度又はプラセボ群で高かった。デュピルマブの皮下投与や採血などの治験手順に関する不安が、一部の被験者でみられた呼吸数高値や心拍数高値の PCSV の原因であった可能性が考えられた(45)。収縮期及び拡張期血圧の上昇は、病院又は診療所の小児患者でよく認められる白衣性高血圧であった可能性がある(46)。治験薬投与下で発現したバイタルサインの PCSV で TEAE として報告されたものはなかった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR [Section 5.2.3.3]）。

### 5.1.2.1　呼吸数

**EFC16823 試験（生後 6 か月以上 18 歳未満）**

ランダム化投与期間における呼吸数の PCSA の発現割合は、両投与群で同程度であった（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR Appendix 16.2.7 Other safety observations [16.2.7.2.3.1]）。呼吸数低値（児童）の PCSA（ベースラインの状態は問わない）は、デュピルマブ群 16/30 名（53.3%）、プラセボ群 17/32 名（53.1%）に認められた。呼吸数高値（児童）の PCSA（ベースラインの状態は問わない）は、デュピルマブ群 3/30 名（10.0%）及びプラセボ群 4/32 名（12.5%）に認められた。

**R668-AD-1526 試験（12 歳以上 18 歳未満）**

治験薬投与下で発現した呼吸数 20 bpm 超（ベースライン時 20 bpm 以下）の PCSV は、デュピルマブ q2w 群 7.3%（6/82 名）、デュピルマブ q4w 群 4.8%（4/83 名）、プラセボ群 1.2%（1/85 名）に認められた（Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR [Section 9.4.1.2]及び[Post-text Table 10.1.1/7]）。

**R668-AD-1652 試験（6 歳以上 12 歳未満）**

治験薬投与下で発現した呼吸数 16 bpm 未満（ベースライン時 16 bpm 以上）の PCSV は、プラセボ＋TCS 群 22/120 名（18.3%）、デュピルマブ q4w＋TCS 群 32/120 名（26.7%）、デュピルマブ q2w＋TCS 群 38/122 名（31.1%）に認められた（Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR [Section 9.4.1.2]）。

**R668-AD-1539 試験 Part B（生後 6 か月以上 6 歳未満）**

治験薬投与下で発現した呼吸数 20 bpm 未満（ベースライン時 20 bpm 以上）（1 歳以上 6 歳未満）、又は呼吸数 24 bpm 未満（ベースライン時 24 bpm 以上）（生後 6 か月以上 1 歳未満）の PCSV は、デュピルマブ＋TCS 群 21.7%（18/83 名）、プラセボ＋TCS 群 17.9%（14/78 名）に認められた（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR [Table 80]）。

### 5.1.2.2 収縮期及び拡張期血圧

**EFC16823 試験（生後 6 か月以上 18 歳未満）**

ランダム化投与期間では、座位拡張期血圧上昇の PCSA（高値かつベースラインからの上昇）（ベースラインの状態は問わない）が、デュピルマブ群 4/30 名（13.3%）及びプラセボ群 11/32 名（34.4%）に認められた（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR Appendix 16.2.7 Other safety observations [16.2.7.2.3.1]）。

座位収縮期血圧の PCSA の発現割合は、投与群間で同程度であった。

**R668-AD-1526 試験（12 歳以上 18 歳未満）**

デュピルマブを投与された被験者で最も多く認められた治験薬投与下で発現した PCSV は、拡張期高血圧で、デュピルマブ q2w 群 20.7%（17/82 名）、デュピルマブ q4w 群 12.0%（10/83 名）、及びプラセボ群 20.0%（17/85 名）に認められた。次に多く認められた治験薬投与下で発現した PCSV は収縮性高血圧で、デュピルマブ q4w 群 7.2%（6/83 名）、デュピルマブ q2w 群 4.9%（4/82 名）及びプラセボ群 7.1%（6/85 名）に認められた（Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR [Section 9.4.1.2]及び[Post-text Table 10.1.1/7]）。

**R668-AD-1652 試験（6 歳以上 12 歳未満）**

収縮期血圧（108 mmHg 以上かつベースライン値から 20 mmHg 以上の上昇）は、2 番目に多かった治験薬投与下で発現したバイタルサインの PCSV で、プラセボ＋TCS 群 9/120 名（15.8%）、デュピルマブ q4w＋TCS 群 29/120 名（24.2%）、デュピルマブ q2w＋TCS 群 24/122 名（19.7%）に認められた。治験薬投与下で発現したバイタルサインの PCSV の拡張期血圧（72 mmHg 以上かつベースラインからの 20 mmHg 以上の上昇）は、プラセボ＋TCS 群 25/120 名（20.8%）、デュピルマブ q4w＋TCS 群 25/120

名（20.8%）、デュピルマブ q2w＋TCS 群 14/122 名（11.5%）に認められた。高血圧に関連する AE 及び SAE は認められなかった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR [Section 9.4.1.2]）。

**R668-AD-1539 試験 Part B（生後 6 か月以上 6 歳未満）**

デュピルマブが投与された被験者に最も多く認められた治験薬投与下で発現したバイタルサインの PCSV は、拡張期高血圧で、デュピルマブ＋TCS 群 26.5%（22/83 名）、プラセボ＋TCS 群 32.1%（25/78 名）に認められた。次に多く認められた治験薬投与下で発現したバイタルサインの PCSV は、収縮期高血圧で、デュピルマブ＋TCS 群 13.3%（11/83 名）、プラセボ＋TCS 群 21.8%（17/78 名）に認められた（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR [Table 80]）。

#### 5.1.2.3 体重

**EFC16823 試験（生後 6 か月以上 18 歳未満）**

ベースラインからの体重減少の PCSA の発現割合は、治験期間を通して低かった（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR Appendix 16.2.7 Other safety observations [16.2.7.2.3.1]及び[16.2.7.2.3.2]）。

**R668-AD-1526 試験（12 歳以上 18 歳未満）**

ベースラインからの体重の変化量（中央値）に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。注目すべき点として、ベースラインの体重の範囲は 31～174 kg で、大きなばらつきが認められた（Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR [Post-text Table 10.1.1/1]）。

**R668-AD-1652 試験（6 歳以上 12 歳未満）**

全ての投与群でベースラインから Week 16 まで体重の平均値及び中央値が増加した（Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR [Section 9.4.1.1]）。

**R668-AD-1539 試験 Part B（生後 6 か月以上 6 歳未満）**

両投与群でベースラインから Week 16 まで体重の平均値及び中央値が増加した（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR [Post-text Table 10.1.1/1]）。

### 5.2 心電図

**EFC16823 試験（生後 6 か月以上 18 歳未満）**

12 誘導 ECG は、ベースライン／スクリーニング時、及びランダム化投与期間中の Week 16 に実施され、治験担当医師が測定結果を正常又は異常と判定した。本治験では、ECG パラメータに関する記述統計量は得られなかった（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR [Section 5.2.4.2]）。

いずれの投与群でも、治験薬投与開始後に ECG 異常が認められた被験者はいなかった。

SAE 又は治験薬投与中止に至った TEAE として報告された ECG 異常はなかった。

**R668-AD-1526 試験（12 歳以上 18 歳未満）**

全ての投与群で、ECG のベースラインからの変化量（平均値又は中央値）に臨床的に意味のある傾向は認められなかった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR [Section 9.4.2.1]）。

治験薬投与下で発現した EGC 異常の PCSV の発現割合に、デュピルマブ群とプラセボ群で意味のある差は認められなかった。治験薬投与下で発現した ECG 異常の PCSV の発現割合は、デュピルマブ q2w 群 9.2%（7/76 名）、デュピルマブ q4w 群 11.8%（9/76 名）、プラセボ群 6.4%（5/78 名）であった。ECG パラメータの異常で、重篤又は治験薬投与中止に至ったものはなかった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR [Section 9.4.2.3]）。

**R668-AD-1652 試験（6 歳以上 12 歳未満）**

いずれの投与群でも、ECG のベースラインからの変化量（平均値又は中央値）に臨床的に意味のある傾向は認められなかった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR [Section 9.4.2.1]）。

ECG パラメータがベースラインの正常値から Week 16 で異常値に移行した被験者は、プラセボ＋TCS 群 7/96 名（7.3%）、デュピルマブ q4w＋TCS 群 15/99 名（15.2%）、デュピルマブ q2w＋TCS 群 15/106 名（14.2%）であった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR [Section 9.4.2.2]）。これらの正常値から異常値へ移行した被験者の一部は QTc 延長に該当し、デュピルマブ q4w＋TCS 群 5/119 名（4.2%）、デュピルマブ q2w＋TCS 群 1/122 名（0.8%）、プラセボ群＋TCS 群 1/116 名（0.8%）に認められた。このカテゴリーの高値は、QTcB で閾値の 449 ms 超とした。Bazett 補正式は、心拍数高値では過剰補正となり、心拍数低値では過少補正となる(47)。QTcF を用いた結果、正常値から境界域への移行がプラセボ＋TCS 群で 1 名（QTcF = 451 ms）のみに認められた。

QTcB 延長の PCSV の発現割合は、プラセボ＋TCS 群 1/113 名（0.9%）、デュピルマブ q4w＋TCS 群 5/118 名（4.2%）、デュピルマブ q2w＋TCS 群 1/119 名（0.8%）であった。QTcF 延長の PCSV は、いずれの投与群でも認められなかった。プラセボ群で QTcF 増加（ベースラインからの 60 ms 超の増加）の PCSV が 1 名のみに認められた。QTcB 又は QTcF で測定した 500 ms 超の QTc 延長はいずれの投与群でも認められず、TEAE、SAE 又は治験薬投与中止に至った TEAE として報告された ECG 異常はなかった。QTc 延長を発現した被験者で、心室性不整脈、失神又は痙攣発作の AE は認められなかった。治験全体で、心臓障害（SOC）に属する TEAE は報告されなかった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR [Section 9.4.2.3]）。

**R668-AD-1539 試験 Part B（生後 6 か月以上 6 歳未満）**

いずれの投与群でも、ECG パラメータのベースラインからの変化量（平均値又は中央値）に臨床的に意味のある傾向は認められなかった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR [Section 5.2.3.5]）。

ECG パラメータがベースラインの正常値から Week 16 で異常値に移行した被験者は、プラセボ＋TCS 群 8 名（13.8%）、デュピルマブ＋TCS 群 11 名（15.5%）であった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR [Section 5.2.3.6]）。

治験薬投与下で発現した ECG パラメータの PCSV の発現割合に投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。治験薬投与下で発現した ECG パラメータの PCSV は、プラセボ＋TCS 群 7 名（9.9%）、デュピルマブ＋TCS 群 6 名（7.7%）に認められた。QTcF 増加（ベースラインからの 30～60 ms の増加）の PCSV の発現割合は、投与群間で同程度であった。TEAE として報告された ECG 異常はなかった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR [Post-text table 7.2.1.4/1]）。QTcF 増加が認められた被験者

において、心室性不整脈又は失神の AE は認められなかった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR [Section 5.2.3.7]）。

## 5.3 免疫原性

### 5.3.1 抗デュピルマブ抗体の発現割合及び特性

全てのモノクローナル抗体と同様に、デュピルマブは ADA 反応を引き起こす可能性がある。このため、デュピルマブの全ての臨床試験で血清検体を採取し、Module 2.7.1 [2.1.2 項]に示したバリデートされた ADA 分析法を用いて免疫原性の評価を実施した。本申請における各試験（成人：R668-AD-1224 試験、思春期：R668-AD-1526 試験、児童：R668-AD-1652 試験、乳幼児：R668-AD-1539 試験 Part B）の治験薬投与下で発現した ADA 及び ADA 発現に関する要約を Module 2.7.2 [4.1 項]に示す。概して、利用可能な免疫原性データから、ADA が安全性に及ぼす臨床的に意味のある影響は示されなかった。

### 5.3.2 抗薬物（デュピルマブ）抗体と有害事象との関連性

**EFC16823 試験（生後 6 か月以上 18 歳未満）**

デュピルマブが投与された被験者において、治験薬投与下で発現した ADA が認められた被験者数（2 名、いずれも治験薬投与下で発現した不明確な ADA 反応）が非常に少なかったため、AE と治験薬投与下で発現した ADA の関連性の評価は限定的であった。このため本解析結果は慎重に解釈する必要がある。

デュピルマブ群において治験薬投与下で発現した ADA が認められた被験者 2 名には、1 件以上の TEAE が認められた（PT：失神及び口腔ヘルペス 1 名、末端回腸炎 1 名）。ランダム化投与期間中に治験薬投与下で発現した ADA が認められた被験者に、AESI のアナフィラキシー反応若しくは過敏症反応、又は特定 AE グループの注射部位反応は認められなかった（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR [Section 5.5.3.2]）。

**R668-AD-1526 試験（12 歳以上 18 歳未満）**

TEAE の発現割合は、2 つのデュピルマブ群の ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者で同程度であった（デュピルマブ 300 mg q4w 群：ADA 陽性 11/17 名［64.7%］及び ADA 陰性 43/65 名［66.2%］、デュピルマブ 200/300 mg q2w 群：ADA 陽性 9/13 名［69.2%］及び ADA 陰性 50/68 名［73.5%］）。アトピー性皮膚炎（増悪）及び注射部位反応などのよく見られる AE の発現割合は、2 つのデュピルマブ群の ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者で同程度であった（アトピー性皮膚炎：デュピルマブ q4w 群で ADA 陽性 3/17 名［17.6%］及び ADA 陰性 13/65 名（20.0%）、デュピルマブ q2w 群で ADA 陽性 2/13 名［15.4%］及び ADA 陰性 13/68 名（19.1%）、注射部位反応：デュピルマブ q4w 群で ADA 陽性 2/17 名［11.8%］及び ADA 陰性 3/65 名［4.6%］、デュピルマブ q2w 群で ADA 陽性 1/13 名［7.7%］及び ADA 陰性 6/68 名［8.8%］）。SAE 及び治験薬投与中止に至った AE が発現した被験者数が非常に少なかったため、ADA とこれらの事象の関連性を評価する解析は行わなかった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR [Section 12.4]）。

**R668-AD-1652 試験（6 歳以上 12 歳未満）**

デュピルマブ 300 mg q4w＋TCS 群に ADA 陽性の被験者はいなかった。デュピルマブ 100/200 mg q2w＋TCS 群では、TEAE が、ADA 陽性被験者 3/6 名（50.0%）、ADA 陰性被験者 79/112 名（70.5%）に認められた。ADA 陽性被験者では、アトピー性皮膚炎が 2/6 名（33.3%）に認められ、結膜炎が認められた被験者はいなかった。ADA 陰性被験者では、アトピー性皮膚炎が 8/112 名（7.1%）、結膜炎が 7/112 名（6.3%）に認められた。注射部位反応（HLT）の発現割合は、ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者で同程度であった（注射部位反応［HLT］：デュピルマブ 300 mg q4w＋TCS 群で ADA 陽性 0/0 名及び ADA 陰性 12/114 名［10.5%］、デュピルマブ 100/200 mg q2w＋TCS 群で ADA 陰性 1/6 名［16.7%］及び ADA 陰性 12/112 名［10.7%］）。ADA 又は中和抗体の状態にかかわらず、デュピルマブとの因果関係が否定できないアナフィラキシー反応などの全身性過敏症は認められなかった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR [Section 11.4]）。

**R668-AD-1539 試験 Part B（生後 6 か月以上 6 歳未満）**

治験薬投与下で発現した ADA の発現割合は低く、1 名のみに認められた（Module 2.7.2 [4.1.1.5 項]）。治験薬投与下で発現した ADA の発現割合が低かったため、ADA がデュピルマブの曝露量に及ぼす影響について意味のある解析を行うには限界があり、解析結果から結論は導き出すことはできなかった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR [Section 5.5.2]）。

全体として、日本人及び日本人以外の小児 AD 患者を対象とした試験から得られた免疫原性データを評価したところ、ADA が安全性に及ぼす臨床的に意味のある影響は示されず、成人 AD 患者の結果と一致していた（成人 AD 承認申請資料 Module 2.7.4 の表 73）。

# 6　特別な患者集団及び状況下における安全性

## 6.1　体重

体重が、TEAE、SAE、治験薬投与中止に至った TEAE 及び AESI／特定 AE グループの発現割合に及ぼす影響を評価するために体重区分別の解析を行った。

### 6.1.1　EFC16823 試験（生後 6 か月以上 18 歳未満）

EFC16823 試験では体重区分ごとに一つの用法・用量が用いられたため、体重に基づく固定用量別の解析を行った。EFC16823 試験における体重に基づく固定用量別の AE の要約を、表 46（ランダム化投与期間）、表 47（Week 24 までのデュピルマブ曝露期間）及び表 48（Week 52 までのデュピルマブ曝露期間）に提示する。一部の体重区分については被験者数が非常に少なかったため、意味のある結論を導くことができなかった。

**ランダム化投与期間：**

ランダム化投与期間中の体重に基づく固定用量別の TEAE の発現割合は、対応するプラセボ群と比較して、デュピルマブ 200 mg q4w 群及びデュピルマブ 200 mg q2w 群では高く、デュピルマブ 300 mg q4w 群及びデュピルマブ 300 mg q2w 群では低かった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE 及び治験薬投与下で発現した特定 AE グループ事象全体の発現割合は、対応するプラセボ群と比較して、デュピルマブ 300 mg q4w 群及びデュピルマブ 200 mg q2w 群で高かった（表 46、Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.5.1]、[16.2.7.1.11.1]、[16.2.7.2.2.1]及び [16.2.7.9.2.1]）。

**・体重 5 kg 以上 15 kg 未満の被験者（200 mg q4w 投与）**

TEAE は、デュピルマブ群の 3/3 名（100%）、プラセボ群の 1/2 名（50.0%）に認められた。これらの事象はいずれも非重篤で、重度ではなく、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。いずれの事象も治験薬投与中止に至らなかった。

**・体重 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者（300 mg q4w 投与）**

TEAE は、デュピルマブ群 6/10 名（60.0%）、プラセボ群 10/12 名（83.3%）に報告された。これらの事象はいずれも重度ではなく、治験薬投与中止に至らなかった。治験薬投与下で発現した SAE は、デュピルマブ群 1/10 名（10.0%）、プラセボ群 1/12 名（8.3%）に報告された。これらの事象はいずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。治験薬投与下で発現した特定 AE グループ事象全体の発現割合は、デュピルマブ群でプラセボ群より高かった（それぞれ 3/10 名［30.0%］及び 1/12 名［8.3%］）。

- 結膜炎：結膜炎（広域、CMQ10645）は、デュピルマブ群 2/10 名（20.0%、PT：アレルギー性結膜炎 1 名及び眼瞼炎 1 名）に認められ、いずれの事象も重度ではなかった。プラセボ群では認められなかった。

- 皮膚感染（ヘルペス感染を除く）：皮膚感染（ヘルペス感染を除く）の発現割合は低く、デュピルマブ群とプラセボ群で同程度であった（それぞれ 1/10 名［10.0%］及び 1/12 名［8.3%］）。PT 別では、伝染性軟属腫（デュピルマブ群：1/10 名［10.0%］、プラセボ群：0 名）及び膿痂疹（デュピルマブ群：0 名、プラセボ群：1/12 名［8.3%］）が認められた。

- 重度又は重篤な感染：重度又は重篤な感染症は、プラセボ群 1/12 名（8.3%、PT：COVID-19）に認められ、デュピルマブ群では認められなかった。

**・体重 30 kg 以上 60 kg 未満の被験者（初回用量 400 mg 投与後に 200 mg q2w 投与）**

TEAE は、デュピルマブ群 9/14 名（64.3%）、プラセボ群 5/15 名（33.3%）に認められた。これらの事象はいずれも非重篤で、重度ではなく、治験薬投与中止に至らなかった。治験薬投与下で発現した特定 AE グループ事象全体の発現割合は、デュピルマブ群でプラセボ群より高かった（それぞれ 5/14 名［35.7%］及び 1/15 名［6.7%］）。

- 結膜炎：結膜炎（広域、CMQ10645）は、デュピルマブ群 3/14 名（21.4%、PT：アレルギー性結膜炎）に認められ、いずれの事象も重度ではなかった。結膜炎（広域）は、プラセボ群では認められなかった。

- 日和見感染：日和見感染は、デュピルマブ群 1/14 名（7.1%、PT：帯状疱疹）に認められ、プラセボ群では認められなかった。

- 皮膚感染（ヘルペス感染を除く）：皮膚感染（ヘルペス感染を除く）の発現割合は低く、デュピルマブ群とプラセボ群で同程度であった（それぞれ 1/14 名［7.1%］及び 1/15 名［6.7%］）。PT ではいずれも皮膚乳頭腫（デュピルマブ群 1/14 名［7.1%］、プラセボ群 1/15 名［6.7%］）であった。

**・体重が 60 kg 以上の被験者（初回用量 600 mg 投与後に 300 mg q2w 投与）**

TEAE は、デュピルマブ群 1/3 名（33.3%）、プラセボ群 3/3 名（100%）に認められた。これらの事象はいずれも非重篤で、重度ではなく、治験薬投与中止に至らなかった。治験薬投与下で発現した特定 AE グループ事象は、デュピルマブ群で認められず、プラセボ群で 1/3 名（33.3%）に認められた。

- 注射部位反応：注射部位反応（HLT）は、プラセボ群 1/3 名（33.3%、PT：注射部位発疹）に認められ、デュピルマブ群では認められなかった。

海外試験と同様に、体重区分別の安全性解析（各体重区分のデュピルマブ群の被験者が 3 名以上を対象）は、体重 5 kg 以上 15 kg 未満で 200 mg q4w、体重 15kg 以上 30 kg 未満で 300 mg q4w、体重 30 kg 以上 60 kg 未満で 200 mg q2w（初回用量あり）及び体重 60 kg 以上で 300 mg q2w（初回用量あり）を用いることを支持するものであった。

**Week 24 までのデュピルマブ曝露期間：**

Week 24 までのデュピルマブ曝露期間中に体重に基づく固定用量別のデュピルマブ／デュピルマブ群で認められた TEAE について、個々の TEAE は曝露期間が長くなるのと一致して発現割合が上昇したが、TEAE 全体の発現割合や種類はランダム化投与期間中と同様であった（表 47、Module 5.3.5.1

EFC16823 First-step analysis CSR Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.5.2]、[16.2.7.1.11.2]、[16.2.7.2.2.2]及び[16.2.7.9.2.2]）。

**・体重 5 kg 以上 15 kg 未満の被験者（200 mg q4w 投与）**

Week 24 までにデュピルマブ／デュピルマブ群の 3/3 名（100%）に TEAE が報告された。これらの事象はいずれも非重篤で、重度ではなく、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。いずれの事象も治験薬投与中止に至らなかった。プラセボ／デュピルマブ群では、プラセボからデュピルマブに切り替えた後、8 週間の OLE 期間中（Week 16～Week 24）に TEAE は報告されなかった。

**・体重 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者（300 mg q4w 投与）**

Week 24 までにデュピルマブ／デュピルマブ群の 7/10 名（70.0%）に TEAE が認められた。プラセボ／デュピルマブ群では、プラセボからデュピルマブに切り替えた後、8 週間の OLE 期間中（Week 16～Week 24）に 8/12 名（66.7%）に TEAE が認められた。これらの事象はいずれも重度ではなく、治験薬投与中止に至らなかった。この体重区分（用法・用量）では、治験薬投与下で発現した SAE のランダム化投与期間後の新たな発現はなかった。治験薬投与下で発現した特定 AE グループ事象全体の発現割合は、デュピルマブ／デュピルマブ群 40.0%（4/10 名）、プラセボ／デュピルマブ群 8.3%（1/12 名）であった。

- 結膜炎：結膜炎（広域、CMQ10645）は、デュピルマブ／デュピルマブ群 3/10 名（30.0%、PT：アレルギー性結膜炎 2 名及び眼瞼炎 1 名）に認められたが、プラセボ／デュピルマブ群では認められなかった。
- 皮膚感染（ヘルペス感染を除く）：皮膚感染（ヘルペス感染を除く）の発現割合は、デュピルマブ／デュピルマブ群及びプラセボ／デュピルマブ群で低かった（それぞれ 1/10 名［10.0%］及び 1/12 名［8.3%］）。PT 別では、伝染性軟属腫（デュピルマブ／デュピルマブ群：1/10 名［10.0%］、プラセボ／デュピルマブ群：0 名）及び膿痂疹（デュピルマブ／デュピルマブ群：0 名、プラセボ／デュピルマブ群：1/12 名［8.3%］）であった。

**・体重が 30 kg 以上 60 kg 未満の被験者（初回用量 400 mg 投与後に 200 mg q2w 投与）**

Week 24 までにデュピルマブ／デュピルマブ群の 10/14 名（71.4%）に TEAE が認められた。プラセボ／デュピルマブ群では、プラセボからデュピルマブに切り替えた後、8 週間の OLE 期間中（Week 16～Week 24）に 8/15 名（53.3%）に TEAE が認められた。これらの事象はいずれも非重篤で、重度ではなく、治験薬投与中止に至らなかった。治験薬投与下で発現した特定 AE グループ事象全体の発現割合は、デュピルマブ／デュピルマブ群 35.7%（5/14 名）、プラセボ／デュピルマブ群 33.3%（5/15 名）であった。

- 結膜炎：結膜炎（広域、CMQ10645）は、デュピルマブ／デュピルマブ群 3/14 名（21.4%）、プラセボ／デュピルマブ群 3/15 名（20.0%）に認められた。いずれも重度ではなく、PT 別ではアレルギー性結膜炎 5 名及び眼そう痒症 1 名であった。

- 日和見感染：日和見感染は、デュピルマブ／デュピルマブ群 1/14 名（7.1%、PT：帯状疱疹）に認められ、プラセボ／デュピルマブ群では認められなかった。
- 皮膚感染（ヘルペス感染を除く）：皮膚感染（ヘルペス感染を除く）の発現割合は、デュピルマブ／デュピルマブ群及びプラセボ／デュピルマブ群で低かった（それぞれ 1/14 名［7.1%］及び 1/15 名［6.7%］）。PT 別では、皮膚乳頭腫（デュピルマブ／デュピルマブ群：1/14 名［7.1%］、プラセボ／デュピルマブ群：0 名）及び麦粒腫（デュピルマブ／デュピルマブ群：0 名、プラセボ／デュピルマブ群：1/15 名［6.7%］）であった。
- 注射部位反応：注射部位反応（HLT）は、デュピルマブ／デュピルマブ群では認められなかったが、プラセボ／デュピルマブ群の 1/15 名（6.7%、PT：注射部位疼痛）に認められた。

**・体重が 60 kg 以上の被験者（初回用量 600 mg 投与後に 300 mg q2w 投与）**

Week 24 までにデュピルマブ／デュピルマブ群の 3/3 名（100%）に TEAE が認められた。プラセボ／デュピルマブ群では、プラセボからデュピルマブに切り替えた後、8 週間の OLE 期間中（Week 16～Week 24）に 2/3 名（66.7%）に TEAE が認められた。これらの事象はいずれも非重篤で、重度ではなく、治験薬投与中止に至らなかった。治験薬投与下で発現した特定 AE グループ事象は、デュピルマブ／デュピルマブ群 2/3 名（66.7%）に認められ、プラセボ／デュピルマブ群では認められなかった。

- 皮膚感染（ヘルペス感染を除く）：皮膚感染（ヘルペス感染を除く）は、デュピルマブ／デュピルマブ群 2/3 名（66.7%、PT：膿痂疹 1 名及び足部白癬 1 名）に認められ、プラセボ／デュピルマブ群では認められなかった。

**Week 52 までのデュピルマブ曝露期間：**

Week 52 までのデュピルマブ曝露期間中に体重に基づく固定用量別のデュピルマブ／デュピルマブ群で認められた TEAE について、個々の TEAE は曝露期間が長くなるのと一致して発現割合が上昇したが、TEAE 全体の発現割合や種類はランダム化投与期間中及び Week 24 までのデュピルマブ曝露期間中と同様であった（表 48、Module 5.3.5.1 EFC16823 Second-step analysis CSR Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.5.2]、[16.2.7.1.11.2]、 [16.2.7.2.2.2]及び[16.2.7.9.2.2]）。

**・体重 5 kg 以上 15 kg 未満の被験者（200 mg q4w 投与）**

Week 52 までにデュピルマブ／デュピルマブ群の 3/3 名（100%）に TEAE が報告された。プラセボ／デュピルマブ群では、プラセボからデュピルマブに切り替えた後、36 週間の OLE 期間中（Week 16～Week 52）に 2/2 名（100%）に TEAE が報告された。これらの事象はいずれも非重篤で、重度ではなく、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。いずれの事象も治験薬投与中止に至らなかった。治験薬投与下で発現した特定 AE グループ事象は、デュピルマブ／デュピルマブ群の 1/3 名（33.3%）に認められ、プラセボ／デュピルマブ群では認められなかった。

- 皮膚感染（ヘルペス感染を除く）：皮膚感染（ヘルペス感染を除く）は、デュピルマブ／デュピルマブ群 1/3 名（33.3%、PT：麦粒腫）に認められ、プラセボ／デュピルマブ群では認められなかった。

**・体重 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者（300 mg q4w 投与）**

Week 52 までにデュピルマブ／デュピルマブ群の 9/10 名（90.0%）に TEAE が認められた。プラセボ／デュピルマブ群では、プラセボからデュピルマブに切り替えた後、36 週間の OLE 期間中（Week 16～Week 52）に 9/12 名（75.0%）に TEAE が認められた。これらの事象はいずれも重度ではなく、治験薬投与中止に至らなかった。この体重区分（用法・用量）では、治験薬投与下で発現した SAE のランダム化投与期間後の新たな発現はなかった。治験薬投与下で発現した特定 AE グループ事象全体の発現割合は、デュピルマブ／デュピルマブ群 50.0%（5/10 名）、プラセボ／デュピルマブ群 25.0%（3/12 名）であった。

- 結膜炎：結膜炎（広域、CMQ10645）は、デュピルマブ／デュピルマブ群 4/10 名（40.0%）、プラセボ／デュピルマブ群 1/12 名（8.3%）に認められた（PT：アレルギー性結膜炎 4 名及び眼瞼炎 1 名）。
- 皮膚感染（ヘルペス感染を除く）：皮膚感染（ヘルペス感染を除く）は、デュピルマブ／デュピルマブ群 2/10 名（20.0%）、プラセボ／デュピルマブ群 3/12 名（25.0%）に認められた。PT 別では、伝染性軟属腫（デュピルマブ／デュピルマブ群：1/10 名［10.0%］、プラセボ／デュピルマブ群：1/12 名［8.3%］）、膿痂疹（デュピルマブ／デュピルマブ群：0 名、プラセボ／デュピルマブ群：1/12 名［8.3%］）及び皮膚乳頭腫（デュピルマブ／デュピルマブ群：1/10 名［10.0%］、プラセボ／デュピルマブ群：1/12 名［8.3%］）であった。
- 注射部位反応：注射部位反応（HLT）は、デュピルマブ／デュピルマブ群 1/10 名（10.0%、PT：注射部位腫脹）に認められ、プラセボ／デュピルマブ群では認められなかった。

**・体重が 30 kg 以上 60 kg 未満の被験者（初回用量 400 mg 投与後に 200 mg q2w 投与）**

Week 52 までにデュピルマブ／デュピルマブ群の 12/14 名（85.7%）に TEAE が認められた。プラセボ／デュピルマブ群では、プラセボからデュピルマブに切り替えた後、36 週間の OLE 期間中（Week 16～Week 52）に 12/15 名（80.0%）に TEAE が認められた。First-step analysis の後、OLE 期間中に 1 名に新たな治験薬投与下で発現した SAE（PT：注意欠如・多動性障害）が認められた。治験薬投与下で発現した特定 AE グループ事象全体の発現割合は、デュピルマブ／デュピルマブ群 42.9%（6/14 名）、プラセボ／デュピルマブ群 33.3%（5/15 名）であった。

- 結膜炎：結膜炎（広域、CMQ10645）は、デュピルマブ／デュピルマブ群 3/14 名（21.4%）、プラセボ／デュピルマブ群 3/15 名（20.0%）に認められた。いずれも重度ではなく、PT 別ではアレルギー性結膜炎 5 名及び眼そう痒症 1 名であった。
- 日和見感染：日和見感染は、デュピルマブ／デュピルマブ群 2/14 名（14.3%、PT：帯状疱疹）に認められ、プラセボ／デュピルマブ群では認められなかった。
- 皮膚感染（ヘルペス感染を除く）：皮膚感染（ヘルペス感染を除く）は、デュピルマブ／デュピルマブ群 1/14 名（7.1%）及びプラセボ／デュピルマブ群 1/15 名（6.7%）に認められた。PT

別では、皮膚乳頭腫（デュピルマブ／デュピルマブ群：1/14 名［7.1%］、プラセボ／デュピルマブ群：0 名）及び麦粒腫（デュピルマブ／デュピルマブ群：0 名、プラセボ／デュピルマブ群：1/15 名［6.7%］）であった。

- 注射部位反応：注射部位反応（HLT）は、デュピルマブ／デュピルマブ群 1/14 名（7.1%、PT：注射部位反応）及びプラセボ／デュピルマブ群 1/15 名（6.7%、PT：注射部位疼痛）に認められた。

**・体重が 60 kg 以上の被験者（初回用量 600 mg 投与後に 300 mg q2w 投与）**

Week 52 までにデュピルマブ／デュピルマブ群の 3/3 名（100%）に TEAE が認められた。プラセボ／デュピルマブ群では、プラセボからデュピルマブに切り替えた後、36 週間の OLE 期間中（Week 16～Week 52）に 3/3 名（100%）に TEAE が認められた。これらの事象はいずれも非重篤で、重度ではなく、治験薬投与中止に至らなかった。治験薬投与下で発現した特定 AE グループ事象は、デュピルマブ／デュピルマブ群 2/3 名（66.7%）及びプラセボ／デュピルマブ群 1/3 名（33.3%）に認められた。

- 皮膚感染（ヘルペス感染を除く）：皮膚感染（ヘルペス感染を除く）は、デュピルマブ／デュピルマブ群 2/3 名（66.7%、PT：膿痂疹 1 名及び足部白癬 1 名）に認められ、プラセボ／デュピルマブ群では認められなかった。
- 薬物性肝障害：薬物性肝障害は、デュピルマブ／デュピルマブ群では認められなかったが、プラセボ／デュピルマブ群 1/3 名（33.3%、PT：脂肪肝）に認められた。
- 結膜炎：結膜炎（広域、CMQ10645）は、デュピルマブ／デュピルマブ群では認められなかったが、プラセボ／デュピルマブ群 1/3 名（33.3%、PT：アレルギー性結膜炎）に認められた。

表 46 - Overview of Adverse Event Profile: Treatment-emergent Adverse Events by Treatment Group and Dose Regimen (Based on Weight Strata) during the Randomized Treatment Period in Study EFC16823 - Safety Population

| n (%) | 200 mg q4w | | 300 mg q4w | | 200 mg q2w | | 300 mg q2w | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=2) | Dupilumab (N=3) | Placebo (N=12) | Dupilumab (N=10) | Placebo (N=15) | Dupilumab (N=14) | Placebo (N=3) | Dupilumab (N=3) |
| Participants with any TEAE | 1 (50.0) | 3 (100) | 10 (83.3) | 6 (60.0) | 5 (33.3) | 9 (64.3) | 3 (100) | 1 (33.3) |
| Participants with any severe TEAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Participants with any serious AE (regardless of treatment-emergent status) | 0 | 0 | 1 (8.3) | 1 (10.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Participants with any treatment emergent SAE | 0 | 0 | 1 (8.3) | 1 (10.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Participants with any AE leading to death (regardless of treatment-emergent status) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Participants with any TEAE leading to death | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Participants with any TEAE leading to permanent study intervention discontinuation | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Participants with any TEAE related to IMP | 0 | 0 | 1 (8.3) | 3 (30.0) | 1 (6.7) | 2 (14.3) | 1 (33.3) | 0 |
| Participants with any treatment emergent AESI | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Participants with any treatment emergent other selected AE grouping event | 0 | 0 | 1 (8.3) | 3 (30.0) | 1 (6.7) | 5 (35.7) | 1 (33.3) | 0 |

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event, AESI: Adverse event of special interest, IMP: Investigational medicinal product
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE
Current data cutoff: [redacted]20[redacted]
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16823/CSR_01/REPORT/PGM/ae_overview_s_t_i.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_wk16dr_s_t_i.rtf (28MAR2022 13:18)

表 47 - Overview of Adverse Event Profile: Treatment-emergent Adverse Events by Treatment Group and Dose Regimen (Based on Weight Strata) during the Dupilumab Exposure Period up to Week 24 in Study EFC16823 - Safety Population

| n (%) | 200 mg q4w | | 300 mg q4w | | 200 mg q2w | | 300 mg q2w | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo/ Dupilumab (N=2) | Dupilumab/ Dupilumab (N=3) | Placebo/ Dupilumab (N=12) | Dupilumab/ Dupilumab (N=10) | Placebo/ Dupilumab (N=15) | Dupilumab/ Dupilumab (N=14) | Placebo/ Dupilumab (N=3) | Dupilumab/ Dupilumab (N=3) |
| Participants with any TEAE | 0 | 3 (100) | 8 (66.7) | 7 (70.0) | 8 (53.3) | 10 (71.4) | 2 (66.7) | 3 (100) |
| Participants with any severe TEAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Participants with any serious AE (regardless of treatment-emergent status) | 0 | 0 | 1 (8.3) | 1 (10.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Participants with any treatment emergent SAE | 0 | 0 | 0 | 1 (10.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Participants with any AE leading to death (regardless of treatment-emergent status) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Participants with any TEAE leading to death | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Participants with any TEAE leading to permanent study intervention discontinuation | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Participants with any TEAE related to IMP | 0 | 0 | 0 | 4 (40.0) | 2 (13.3) | 4 (28.6) | 0 | 2 (66.7) |
| Participants with any treatment emergent AESI | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Participants with any treatment emergent other selected AE grouping event | 0 | 0 | 1 (8.3) | 4 (40.0) | 5 (33.3) | 5 (35.7) | 0 | 2 (66.7) |

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event, AESI: Adverse event of special interest, IMP: Investigational medicinal product

n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE

Note: Participants were analyzed according to the dose regimen of Dupilumab they actually received at Day 1 (for Dupilumab/Dupilumab) or Week 16 (for Placebo/Dupilumab).

Current data cutoff: [redacted]20[redacted]

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_03_JPN/REPORT/PGM/ae_overview_s_t_i.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_wk24dupdr_s_t_i.rtf (11MAY2022 9:43)

表 48 - Overview of Adverse Event Profile: Treatment-emergent Adverse Events by Treatment Group and Dose Regimen (Based on Weight Strata) during the Dupilumab Exposure Period up to Week 52 in Study EFC16823 - Safety Population

| n (%) | 200 mg q4w | | 300 mg q4w | | 200 mg q2w | | 300 mg q2w | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo/ Dupilumab (N=2) | Dupilumab/ Dupilumab (N=3) | Placebo/ Dupilumab (N=12) | Dupilumab/ Dupilumab (N=10) | Placebo/ Dupilumab (N=15) | Dupilumab/ Dupilumab (N=14) | Placebo/ Dupilumab (N=3) | Dupilumab/ Dupilumab (N=3) |
| Participants with any TEAE | 2 (100) | 3 (100) | 9 (75.0) | 9 (90.0) | 12 (80.0) | 12 (85.7) | 3 (100) | 3 (100) |
| Participants with any severe TEAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 0 |
| Participants with any serious AE (regardless of treatment-emergent status)[a] | 0 | 0 | 1 (8.3) | 1 (10.0) | 1 (6.7) | 0 | 0 | 0 |
| Participants with any treatment emergent SAE | 0 | 0 | 0 | 1 (10.0) | 1 (6.7) | 0 | 0 | 0 |
| Participants with any AE leading to death (regardless of treatment-emergent status)[a] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Participants with any TEAE leading to death | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Participants with any TEAE leading to permanent study intervention discontinuation | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Participants with any TEAE related to IMP | 0 | 0 | 0 | 6 (60.0) | 3 (20.0) | 4 (28.6) | 1 (33.3) | 2 (66.7) |
| Participants with any treatment emergent AESI | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Participants with any treatment emergent other selected AE grouping event | 0 | 1 (33.3) | 3 (25.0) | 5 (50.0) | 5 (33.3) | 6 (42.9) | 1 (33.3) | 2 (66.7) |

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event, AESI: Adverse event of special interest, IMP: Investigational medicinal product
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE
Note: Participants were analyzed according to the dose regimen of Dupilumab they actually received at Day 1 (for Dupilumab/Dupilumab) or Week 16 (for Placebo/Dupilumab).
[a] All adverse events occurred during the study period were included.
Current data cutoff: [redacted]20[redacted]
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_03_JPN/REPORT/PGM/ae_overview_w52_s_t_i.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_wk52dupdr_s_t_i.rtf (16JAN2023 8:51)

### 6.1.2 R668-AD-1526 試験（12 歳以上 18 歳未満）

デュピルマブ q2w 群で認められた TEAE の発現割合は、体重が 60 kg 以上の被験者（61.5%）より 60 kg 未満の被験者（81.4%）で高かった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR [Post-text Table 7.1.2.1/6]）。デュピルマブ q4w 群では、この体重区分間の差は認められなかった。q2w 群で認められた差は、60 kg 未満の被験者において、アトピー性皮膚炎及び頭痛の発現割合が高かったことによるものであった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR [Section 13.4.1.1]及び [Post-text Table 7.2.1.6/6]）。

### 6.1.3 R668-AD-1652 試験（6 歳以上 12 歳未満）

30 kg 未満の体重区分では、全体的な TEAE の発現割合は、300 mg q4w 群で 100 mg q2w 群より低かった（それぞれ 66.7%及び 73.0%）。この差は主に 300 mg q4w 群で疾患に関連した AE の発現割合が低かったことによるもので、デュピルマブ投与への反応から予測されたものであった。アトピー性皮膚炎の発現割合は、100 mg q2w 群で 12.7%であったのに対し、300 mg q4w 群では 6.7%であった。同様に、300 mg q4w 群で喘息、アレルギー性鼻炎及び食物アレルギーの発現割合が低かった。注目すべきことに、眼関連の AE は、低曝露量の 100 mg q2w 群の方が結膜炎、細菌性結膜炎及びアレルギー性結膜炎の発現割合が高く、高曝露量の 300 mg q4w 投与でこれらの AE の発現割合が高くならないことが示された。さらに、体重が 30 kg 未満の被験者では、皮膚感染、特にヘルペス感染の発現割合も、300 mg q4w 群で低かった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR [Table 71]）。注射部位反応の発現割合は、300 mg q4w 群で 100 mg q2w 群よりやや高かった（それぞれ 10.0%及び 7.9%）（Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR [Section 9.5.3.1]）。

30 kg 以上の体重区分では、全体的な TEAE の発現割合は、200 mg q2w 群で 300 mg q4w 群より低かった（それぞれ 61.0%及び 65.0%）。この差は、主にアトピー性皮膚炎、喘息及びアレルギー性鼻炎の発現割合が 200 mg q2w 群で 300 mg q4w 群より低かったことに加え、上咽頭炎の発現割合が顕著に低かったこと（それぞれ 3.4%及び 15.0%）によるものであった。結膜炎の発現割合は、200 mg q2w 群（1.7%）と比較して 300 mg q4w 群（5.0%）で高かったが、細菌性結膜炎の発現割合は 200 mg q2w 群（3.4%）で 300 mg q4w 群（0%）より高かった。アレルギー性結膜炎及び眼刺激の発現割合は、2 つの投与群間で同程度であった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR [Table 72]）。

これらの結果から、ベースラインの体重区分別の安全性の差はデュピルマブの投与量が不十分なことに起因する可能性が示唆され、至適用量は、体重 30 kg 未満の患者で 300 mg q4w、体重 30 kg 以上の患者で 200 mg q2w であると考えられた。

### 6.1.4 R668-AD-1539 試験 Part B（生後 6 か月以上 6 年未満）

デュピルマブ q4w 群の TEAE の発現割合は、体重が 5 kg 以上 15 kg 未満の被験者で 57.7%（15/26 名）、15 kg 以上 30 kg 未満の被験者で 66.7%（38/57 名）であった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR [Post-text Tables 7.1.2.1/6]）。

ベースラインの体重区分別の TEAE の発現割合に意味のある差は認められなかった。

## 6.2 薬物相互作用

本申請において新たなデータはなかった。

## 6.3 妊娠及び授乳時の使用

デュピルマブを投与された成人患者の妊娠に関する情報は、成人 AD 承認申請資料、並びにその後の喘息及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対する承認申請資料に示されている。小児の臨床開発プログラムでは、妊娠及び授乳に関する報告はなかった。

## 6.4 過量投与

本 Module に示したデュピルマブの小児 AD 患者を対象とした試験において､治験担当医師は症候性の過量投与を報告するように指示されていたが、症候性の過量投与の報告はなかった。

デュピルマブの過量投与に対する特別な治療法はない。過量投与の場合には、医療従事者は副作用の徴候又は症状について患者をモニタリングし、速やかに適切な対症療法を行うこと。

## 6.5 薬物乱用

デュピルマブの分子構造、分子量、既知の作用機序、投与経路（皮下）及び代謝経路により、中枢神経系活性又は薬物依存性の可能性は示唆されず、薬物乱用の可能性は低い。非臨床データでは、薬物依存又は薬物乱用の懸念を生じる所見は認められなかった。

中枢神経系活性又は薬物探索行動の活性の可能性、薬物乱用又は依存（活性化／刺激、鎮静、気分高揚／多幸症、又は精神異常作用など）を示唆する TEAE の種類について、臨床的安全性データを包括的にレビューした。報告された TEAE に基づき、デュピルマブは、中枢神経系活性への影響や、薬物乱用の徴候との関連性は示唆されていない。

# 7　市販後データ

全世界において、市販後に生後 6 か月以上 18 歳未満の AD 患者でデュピルマブが使用された全ての症例を特定するために、サノフィ社のグローバル安全性データベースを検索した（データロックポイント：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。

デュピルマブの市販後、データロックポイント（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに報告された本集団の累積症例数は 29,254 例であった。報告された 29,254 例のうち、28,471 例（97.3%）は非重篤、783 例（2.7%）は重篤であった。重篤な症例をレビューした結果、傾向やパターンは特定されなかった。

デュピルマブが全ての国・地域で全ての年齢集団に対して承認されてはいないことから、これらの症例の相当数が「適応外使用」の報告であった（全症例の約 7%）。その他の頻度が高かった症例報告は、「製品使用の問題」、「製品処方過誤」及び「製品の投与忘れ」などの製品の使用に関する報告（全症例の約 19.6%）、並びに注射部位疼痛、アトピー性皮膚炎、そう痒症及び発疹であった。

市販後データから、デュピルマブに関する新たな安全性シグナルは同定されていない。

# 8　安全性の全般的結論

既存治療で効果不十分な中等症から重症の AD を有する生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人患者を対象とした国内第 3 相 EFC16823 試験において、デュピルマブの忍容性は良好であり、好ましい安全性プロファイルが示された。この小児被験者集団における安全性プロファイルは、成人 AD 患者（日本人含む）並びに生後 6 か月以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳未満の日本人以外の小児 AD 患者の安全性プロファイルと同様であった。

EFC16823 試験における全ての TEAE を 2.1.3.2.4.1 項に示した方法によりレビューした結果、成人 AD 患者と比較して、日本人の小児 AD 患者に新たな ADR は認められなかった。日本人の小児 AD 患者における ADR のプロファイルは、成人 AD 患者並びに生後 6 か月以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳未満の日本人以外の小児 AD 患者で認められたものと同様であった。

小児 AD 患者を対象とした EFC16823 試験及び海外第 3 相試験では、死亡は報告されず、SAE 及び治験薬投与中止に至った TEAE はほとんど認められなかった。EFC16823 試験及び海外第 3 相試験では、デュピルマブとの因果関係が否定できないアナフィラキシー反応などの全身性過敏症は認められなかった。デュピルマブは、EFC16823 試験及び海外第 3 相試験において、一般的な皮膚感染、重篤な感染、重度の感染及び日和見感染などの感染のリスクを上昇させなかった。

日本人の小児 AD 被験者における結膜炎の発現割合は、生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人以外の小児 AD 被験者及び成人 AD 被験者と比較して数値的に僅かに高かったものの、大きな違いはなかった。EFC16823 試験で認められた結膜炎はいずれも重度ではなく、非重篤で、治験薬投与中止に至らなかった。EFC16823 試験では、OLE 期間中にデュピルマブ群で軽度の注射部位反応（HLT）が 1 件のみ報告されたが、治験薬投与中止には至らなかった。海外第 3 相試験では、デュピルマブ群で注射部位反応が数件認められたが、いずれも重度ではなく、非重篤で、治験薬投与中止に至らなかった。

EFC16823 試験の OLE 期間の Week 52 までの結果は、16 週間のランダム化投与期間でのデュピルマブの安全性プロファイルと一致していた。生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人の小児 AD 患者において、デュピルマブの長期投与に関連する新たな安全性シグナルは同定されなかった。

血液生化学検査及び血液学的検査項目の平均値及び中央値は、各来院時でベースラインとおおむね同程度か、ベースラインからの小さな変動が認められた。EFC16823 試験では予想されたとおりデュピルマブ群で LDH の低下が経時的に認められ、文献(43)(48)で報告されている既知の LDH と AD 重症度との正の相関関係と一致し、海外試験で得られたデータとも一致していた。デュピルマブが投与された小児患者の一部で好酸球数の増加が認められたが、これらの増加は症状や TEAE を伴わなかったため、臨床的な意味はないとみなされ、治験薬の投与中断又は中止には至らなかった。これらの好酸球数の変化は、先行する成人患者を対象とした試験や小児を対象とした海外試験の結果と一致していた。

EFC16823 試験及び海外第 3 相試験では、バイタルサインに関して臨床的に意味のある変化や投与群間の差は認められなかった。

EFC16823試験でデュピルマブが投与された日本人の小児AD被験者における治験薬投与下で発現したADAは非常に少なかった（2名）ため、治験薬投与下で発現したADAとAE発現との関連性の評価は限定的であった。利用可能な免疫原性データからは、EFC16823試験の日本人の小児AD被験者において、ADAが安全性に及ぼす臨床的に意味のある影響は示されなかった。これは、小児AD患者を対象とした海外試験及び成人AD患者を対象とした試験の結果と一致している。

20■年■月■日までの生後6か月以上18歳未満の小児患者における市販後データのレビューの結果、デュピルマブの使用による新たな安全性に関する懸念は確認されなかった。安全性プロファイルは、全ての承認された適応症におけるデュピルマブの安全性プロファイルと一致している。

全体として、EFC16823試験の結果に基づき、生後6か月以上18歳未満の中等症から重症の日本人のAD患者にTCS併用下でデュピルマブを投与したときの忍容性は良好であった。日本人の小児AD患者では成人AD患者と比べて新たなADRは認められなかった。生後6か月以上18歳未満の日本人の小児AD患者におけるデュピルマブの安全性プロファイルは、海外第3相試験の生後6か月以上6歳未満の乳幼児、6歳以上12歳未満の児童、12歳以上18歳未満の思春期及び成人のAD患者で示された安全性プロファイルと一致していた。

# 9 参考文献

1. Bieber T. Atopic dermatitis. N Engl J Med. 2008;358(14):1483-94.
2. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2014;70(2):338-51.
3. Mortz CG, Andersen KE, Dellgren C, Barington T, Bindslev-Jensen C. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities. Allergy. 2015;70(7):836-45.
4. Deckers IAG, McLean S, Linssen S, Mommers M, van Schayck CP, Sheikh A. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies. PLoS One. 2012;7(7):e39803.
5. Kay J, Gawkrodger DJ, Mortimer MJ, Jaron AG. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. J Am Acad Dermatol. 1994;30(1):35-9.
6. 山本昇壯、アトピー性皮膚炎の患者数の実態及び発症・悪化に及ぼす環境因子の調査に関する研究、平成 14 年度厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）総括研究報告書：第 1 分冊、2003: 1-9.
7. Saeki H, Iizuka H, Mori Y, Akasaka T, Takagi H, Kitajima Y, et al. Prevalence of atopic dermatitis in Japanese elementary schoolchildren. Br J Dermatol. 2005;152(1):110-4.
8. Gittler JK, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis results in intrinsic barrier and immune abnormalities: implications for contact dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2013;131(2):300-13.
9. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NMH, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. Nat Rev Drug Discov. 2016;15(1):35-50.
10. Leung DY. Pathogenesis of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 1999;104(3 Pt 2):S99-108.
11. Guttman-Yassky E, Nograles KE, Krueger JG. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis-part I: clinical and pathologic concepts. J Allergy Clin Immunol. 2011;127(5):1110-8.
12. Guttman-Yassky E, Nograles KE, Krueger JG. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis-part II: immune cell subsets and therapeutic concepts. J Allergy Clin Immunol. 2011;127(6):1420-32.
13. Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, Debenedetto A, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. J Allergy Clin Immunol. 2007;120(1):150-5.
14. Renert-Yuval Y, Del Duca E, Pavel AB, Fang M, Lefferdink R, Wu J, et al. The molecular features of normal and atopic dermatitis skin in infants, children, adolescents, and adults. J Allergy Clin Immunol. 2021;148(1):148-63.
15. Brunner PM, Guttman-Yassky E, Leung DY. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies. J Allergy Clin Immunol. 2017;139(4s):S65-S76

16. Renert-Yuval Y, Thyssen JP, Bissonnette R, Bieber T, Kabashima K, Hijnen D, et al. Biomarkers in atopic dermatitis-a review on behalf of the International Eczema Council. J Allergy Clin Immunol. 2021;147(4):1174-90.
17. Wasserbauer N, Ballow M. Atopic dermatitis. Am J Med. 2009;122(2):121-5.
18. Rudikoff D, Lebwohl M. Atopic dermatitis. Lancet. 1998;351(9117):1715-21.
19. Nomura T, Wu J, Kabashima K, Guttman-Yassky E. Endophenotypic Variations of Atopic Dermatitis by Age, Race, and Ethnicity. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(6):1840-52.
20. Boguniewicz M, Fonacier L, Guttman-Yassky E, Ong PY, Silverberg J, Farrar JR. Atopic dermatitis yardstick: Practical recommendations for an evolving therapeutic landscape. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018;120(1):10-22.
21. Paller A, Jaworski JC, Simpson EL, Boguniewicz M, Russell JJ, Block JK, et al. Major Comorbidities of Atopic Dermatitis: Beyond Allergic Disorders. Am J Clin Dermatol. 2018;19(6):821-38.
22. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. J Allergy Clin Immunol. 2003;112(6 Suppl):S118-27.
23. Ricci G, Patrizi A, Baldi E, Menna G, Tabanelli M, Masi M. Long-term follow-up of atopic dermatitis: retrospective analysis of related risk factors and association with concomitant allergic diseases. J Am Acad Dermatol. 2006;55(5):765-71.
24. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. J Am Acad Dermatol. 2006;54(1):1-15.
25. Weaver J. Postmarketing Safety Review - PID D010141. Drugs: Topical Corticosteroids. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. 9 Jul 2001.
26. Proudfoot LE, Powell AM, Ayis S, Barbarot S, Baselga Torres E, Deleuran M, et al. The European TREatment of severe Atopic eczema in children Taskforce (TREAT) survey. Br J Dermatol. 2013;169(4):901-9.
27. Boguniewicz M, Alexis AF, Beck LA, Block J, Eichenfield LF, Fonacier L, et al. Expert Perspectives on Management of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Multidisciplinary Consensus Addressing Current and Emerging Therapies. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5(6):1519-31.
28. Drucker AM, Eyerich K, de Bruin-Weller MS, Thyssen JP, Spuls PI, Irvine D, et al. Use of systemic corticosteroids for atopic dermatitis: International Eczema Council consensus statement. Br J Dermatol. 2018;178(3):768-75.
29. Lebwohl M, Alexis AF, Beck LA, Block JK, Eichenfield LF, Fonacier L, et al. Systemic Therapies for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Expert Perspectives in Practice. J Drugs Dermatol. 2019;18(2):122-9.
30. Flohr C, Irvine AD. Systemic therapies for severe atopic dermatitis in children and adults. J Allergy Clin Immunol. 2013;132(3):774-774.e6.

31. Purvis D, Lee M, Agnew K, Birchall N, Dalziel SR. Long-term effect of methotrexate for childhood atopic dermatitis. J Paediatr Child Health. 2019;55(12):1487-91.
32. Anderson K, Putterman E, Rogers RS, Patel D, Treat JR, Castelo-Soccio L. Treatment of severe pediatric atopic dermatitis with methotrexate: A retrospective review. Pediatr Dermatol. 2019;36(3):298-302.
33. Garritsen FM, van der Schaft J, van den Reek JM, Politiek K, van Os-Medendorp H, van Dijk M, et al. Risk of Non-melanoma Skin Cancer in Patients with Atopic Dermatitis Treated with Oral Immunosuppressive Drugs. Acta Derm Venereol. 2017;97(6):724-30.
34. Totri CR, Eichenfield LF, Logan K, Proudfoot L, Schmitt J, Lara-Corrales I, et al. Prescribing practices for systemic agents in the treatment of severe pediatric atopic dermatitis in the US and Canada: The PeDRA TREAT survey. J Am Acad Dermatol. 2017;76(2):281-5.
35. Granlund H, Erkko P, Sinisalo M, Reitamo S. Cyclosporin in atopic dermatitis: time to relapse and effect of intermittent therapy. Br J Dermatol. 1995;132(1):106-12
36. Schmitt J, Schmitt NM, Kirch W, Meurer M. [Significance of atopic dermatitis in outpatient medical care. Analysis of health care data from Saxony]. Hautarzt. 2009;60(4):320-7. German.
37. 一般社団法人日本アレルギー学会, 公益社団法人日本皮膚科学会, アトピー性皮膚炎診療ガイドライン作成委員会. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2021. アレルギー. 2021;70(10):1257-342.
38. 公益社団法人日本皮膚科学会, 一般社団法人日本アレルギー学会, アトピー性皮膚炎診療ガイドライン作成委員. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2021. 日皮会誌. 2021;131(13):2691-777.
39. Fan CK, Chuang TW, Huang YC, Yin AW, Chou CM, Hsu YT, et al. Enterobius vermicularis infection: prevalence and risk factors among preschool children in kindergarten in the capital area, Republic of the Marshall Islands. BMC Infect Dis. 2019;19(1):536.
40. Barthel SR, Johansson MW, McNamee DM, Mosher DF. Roles of integrin activation in eosinophil function and the eosinophilic inflammation of asthma. J Leukoc Biol. 2008;83(1):1-12.
41. Tozawa H, Kanki Y, Suehiro J, Tsutsumi S, Kohro T, Wada Y, et al. Genome-wide approaches reveal functional interleukin-4-inducible STAT6 binding to the vascular cell adhesion molecule 1 promoter. Mol Cell Biol. 2011;31(11):2196-209.
42. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. N Engl J Med. 2018;378:2486-96.
43. Kou K, Aihara M, Matsunaga T, Chen H, Taguri M, Morita S, et al. Association of serum interleukin-18 and other biomarkers with disease severity in adults with atopic dermatitis. Arch Dermatol Res. 2012;304(4):305-12.
44. LaPorta MA, Linde HW, Bruce DL, Fitzsimons EJ. Elevation of creatine phosphokinase in young men after recreational exercise. JAMA. 1978;239(25):2685-6.
45. Dimitriev DA, Saperova EV, Dimitriev AD, Karpenko ID. [Effects of anxiety on cardiorespiratory function]. Fiziol Cheloveka. 2014;40(4):91-8. Russian.

46. Jurko A Jr, Minarik M, Jurko T, Tonhajzerova I. White coat hypertension in pediatrics. Ital J Pediatr. 2016;42:4.
47. Malik M. Problems of heart rate correction in assessment of drug-induced QT interval prolongation. J Cardiovasc Electrophysiol. 2001;12(4):411-20.
48. Mukai H, Noguchi T, Kamimura K, Nishioka K, Nishiyama S. Significance of elevated serum LDH (lactate dehydrogenase) activity in atopic dermatitis. J Dermatol. 1990;17(8):477-81.

# 10　付録

## 10.1　被験者の内訳

**R668-AD-1412 試験（12 歳以上 18 歳未満の思春期）**

R668-AD-1412 試験（12 歳以上 18 歳未満の思春期）の主な治験中止理由は以下のとおりであった（喘息承認申請資料 Module 5.3.5.4 R668-AD-1412 CSR Section 6.1.1）

- 同意の撤回：1/40 名（2.5%）

**R668-AD-1412 試験（6 歳以上 12 歳未満の児童）**

R668-AD-1412 試験（6 歳以上 12 歳未満の児童）の主な治験中止理由は以下のとおりであった（喘息承認申請資料 Module 5.3.5.4 R668-AD-1412 CSR Section 6.1.2)

- 同意の撤回：1/38 名（2.6%）

**R668-AD-1539 試験 Part A**

R668-AD-1539 試験 Part A の主な治験中止理由は以下のとおりであった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part A CSR [Table 3]）。

- 同意の撤回：1/40 名（2.5%）

サノフィ株式会社

# デュピルマブ（遺伝子組換え）

## CTD 第二部ー臨床概要

## 2.7.5 参考文献（小児アトピー性皮膚炎）

---

Total number of pages: 2

参考文献は、Module 2.7.1、Module 2.7.2、Module 2.7.3 及び Module 2.7.4 の参考文献の項にそれぞれ示した。

サノフィ株式会社

# デュピルマブ（遺伝子組換え）

## CTD 第二部－臨床概要

## 2.7.6 個々の試験のまとめ（小児アトピー性皮膚炎）

---

Total number of pages: 114

# 目　　次

**2.7.6 個々の試験のまとめ（小児アトピー性皮膚炎）** ..... **1**

**目　　次** ..... **2**

**表 目 次** ..... **4**

**1　　臨床試験報告書一覧表** ..... **5**

**2　　個々の試験の概要** ..... **6**

2.1　EFC16823 試験：生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 3 相試験（First-step analysis CSR［投与 24 週間］、国内試験／評価資料） ..... 6

2.1.1　概要 ..... 6

2.1.2　有害事象 ..... 20

2.1.3　個別症例の詳細 ..... 26

2.2　EFC16823 試験：生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 3 相試験（Second-step analysis CSR［投与 52 週間］、国内試験／評価資料） ..... 27

2.2.1　概要 ..... 27

2.2.2　有害事象 ..... 42

2.2.3　個別症例の詳細 ..... 45

2.3　R668-AD-1526 試験：12 歳以上 18 歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象とした第 3 相試験（Primary analysis CSR、海外試験／評価資料） ..... 46

2.3.1　概要 ..... 46

2.3.2　有害事象 ..... 51

2.3.3　個別症例の詳細 ..... 57

2.4　R668-AD-1652 試験：6 歳以上 12 歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象とした第 3 相試験（Primary analysis CSR、海外試験／評価資料） ..... 58

2.4.1　概要 ..... 58

2.4.2　有害事象 ..... 65

2.4.3　個別症例の詳細 ..... 72

2.5 R668-AD-1539 試験 : 生後 6 か月以上 6 歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象とした第 2/3 相試験（Phase 2 Part A Final CSR、海外試験／参考資料） ..... 73
2.5.1 概要 ..... 73
2.5.2 有害事象 ..... 81
2.6 R668-AD-1539 試験 : 生後 6 か月以上 6 歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象とした第 2/3 相試験（Phase 3 Part B Final CSR、海外試験／評価資料） ..... 82
2.6.1 概要 ..... 82
2.6.2 有害事象 ..... 90
2.6.3 個別症例の詳細 ..... 95
2.7 R668-AD-1434 試験 : 生後 6 か月以上 18 歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象とした第 3 相非盲検延長試験（First-step analysis CSR［12 歳以上 18 歳未満］、海外試験／参考資料） ..... 96
2.7.1 概要 ..... 96
2.7.2 有害事象 ..... 101
2.8 R668-AD-1434 試験 : 生後 6 か月以上 18 歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象とした第 3 相非盲検延長試験（Second-step analysis CSR［6 歳以上 12 歳未満］、海外試験／参考資料） ..... 102
2.8.1 概要 ..... 102
2.8.2 有害事象 ..... 107
2.9 R668-AD-1434 試験 : 生後 6 か月以上 18 歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象とした第 3 相非盲検延長試験（Third-step analysis CSR［生後 6 か月以上 6 歳未満］、海外試験／参考資料） ..... 108
2.9.1 概要 ..... 108
2.9.2 有害事象 ..... 114

# 表 目 次

表 1 - ランダム化投与期間中の全ての TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）- 安全性解析対象集団（EFC16823 試験） ..... 20

表 2 - ランダム化投与期間中の治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現被験者数及び割合 （プライマリーSOC 及び PT 別）- 安全性解析対象集団（EFC16823 試験） ..... 22

表 3 - Week 24 までのデュピルマブ曝露期間中の全ての TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）- 安全性解析対象集団（EFC16823 試験） ..... 23

表 4 - Week 24 までのデュピルマブ曝露期間中の治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）- 安全性解析対象集団（EFC16823 試験） ..... 25

表 5 - Week 52 までのデュピルマブ曝露期間中の全ての TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）- 安全性解析対象集団（EFC16823 試験） ..... 42

表 6 - Week 52 までのデュピルマブ曝露期間中の治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）- 安全性解析対象集団（EFC16823 試験） ..... 45

表 7 - 16 週間の投与期間中の全ての TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別） - 安全性解析対象集団（R668-AD-1526 試験） ..... 51

表 8 - 16 週間の投与期間中の治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現被験者数及び割合 （プライマリーSOC 及び PT 別）- 安全性解析対象集団（R668-AD-1526 試験） ..... 56

表 9 - 16 週間の投与期間中の全ての TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別） - 安全性解析対象集団（R668-AD-1652 試験） ..... 65

表 10 - 16 週間の投与期間中の治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現被験者数及び割合 （プライマリーSOC 及び PT 別）- 安全性解析対象集団（R668-AD-1652 試験） ..... 71

表 11 - 16 週間の投与期間中の全ての TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）- 安全性解析対象集団（R668-AD-1539 試験 Part B） ..... 91

表 12 - 16 週間の投与期間中の治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現被験者数及び割合 （プライマリーSOC 及び PT 別）- 安全性解析対象集団（R668-AD-1539 試験 Part B） ..... 94

# 1　臨床試験報告書一覧表

Module [5.2]に示す。

# 2　個々の試験の概要

本申請の評価に用いた各臨床試験の概要を以下に示す。なお、R668-AD-1412 試験の概要は、喘息承認申請資料 Module 2.7.6 の 2.7 項（添付資料番号：5.3.5.4-1）に示した。

## 2.1　EFC16823 試験：生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 3 相試験（First-step analysis CSR［投与 24 週間］、国内試験／評価資料）

Module [5.3.5.1-1]

### 2.1.1　概要

**治験の標題：**

A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center, parallel-group study to evaluate the efficacy, safety and pharmacokinetics of dupilumab compared to placebo in Japanese patients with atopic dermatitis aged 6 months to <18 years whose disease is not adequately controlled with existing therapies

既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎を有する生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人患者を対象としたデュピルマブの有効性、安全性及び薬物動態をプラセボと比較評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、並行群間比較試験

**治験実施計画書番号：**EFC16823

**開発のフェーズ：**第 3 相

**治験実施医療機関及び実施国の数：**

本治験は、日本の 19 施設（1 名以上スクリーニングした施設）で実施した。19 施設全てにおいて少なくとも 1 名の被験者がランダム化された。

**治験期間：**

最初の被験者の初回来院日：2021 年 2 月 ■ 日

First-step analysis のデータカットオフ日：20■ 年 ■ 月 ■ 日

本治験総括報告書は、薬物動態（PK）及び抗デュピルマブ抗体（ADA）以外の全てのデータについては 20■ 年 ■ 月 ■ 日のデータベース固定日、並びに PK 及び ADA のデータについては 20■ 年 ■ 月 ■ 日のデータベース固定日に基づく解析の結果を示す。

**本治験の実施根拠：**

アトピー性皮膚炎（AD）はアトピー性湿疹としても知られ、慢性的な炎症性皮膚病変の再発、皮膚の免疫変化に関連する表皮バリア機能の障害、並びに食物及び環境アレルゲンに対する感作を介した免疫グロブリン（Ig）E の増加により特徴付けられるそう痒性の皮膚疾患である。AD は小児で最も一般的な皮膚障害の 1 つであり、多くの先進国では 20%を超える小児が AD に罹患している。AD の全症例のうち、45%が生後 6 か月以内、60%が生後 1 年以内、85%が 5 歳までに発症したという報告がある。

日本で実施された全国規模の調査では、AD の有症率は年齢とともに低下することが示された（小学 1 年生［6～7 歳］：11.8%、小学 6 年生［11～12 歳］：10.5%、大学生：8.2%）。
小児 AD 患者に利用可能な療法には、外用ステロイド薬（TCS）、並びに中等症から重症の AD に対して日本で一般的に使用される光線療法及び全身性治療薬(シクロスポリン､メトトレキサートなど)があるが、不十分な効果や重大なリスク及び副作用、並びに実臨床の指針となるランダム化プラセボ対照試験からの十分なデータを得られていないことなどを含む重要な制限がある。これらの制限により、既存療法では安全に疾患管理が行えない中等症から重症の AD 患者が多く存在している。したがって、特に局所治療で効果不十分な中等症及び重症の AD を有する小児患者において、長期使用で安全かつ有効な治療法に対する大きなアンメットメディカルニーズが存在する。
デュピルマブ（遺伝子組換え）（以下、デュピルマブ）は、インターロイキン（IL）-4（IL-4）及び IL-13 受容体の複合体が共有している IL-4 受容体 α サブユニットに特異的に結合することにより､IL-4 及び IL-13 の両シグナル伝達を阻害するヒト IgG4 モノクローナル抗体である。IL-4 及び IL-13 のアップレギュレーションは、AD 疾患進行の重要な炎症性因子として考えられている。デュピルマブ投与は､中等症から重症の AD を有する成人患者及び日本人以外の 6 歳以上 18 歳未満の小児患者に対して臨床的に有効で望ましい安全性プロファイルを有することが示されている。
本治験は、日本人の小児 AD 患者を対象としたデュピルマブの臨床開発プログラムの一部である。本治験の目的は､既存治療で効果不十分な中等症から重症の AD を有する生後 6 か月以上 18 歳未満の小児の日本人患者を対象に、TCS 併用下でデュピルマブを投与したときの有効性、安全性及び PK データを評価することである。

**目的及び評価項目：**

本治験の目的及び評価項目は以下のとおりである。

| 目的 | 評価項目 |
|---|---|
| **主要** | |
| • TCS 併用下でデュピルマブを投与したときの有効性を評価する。 | • Week 16 で Eczema Area and Severity Index（EASI）-75（EASI スコアのベースラインから 75%以上減少）を達成した被験者の割合 |
| **副次** | |
| • TCS 併用下でデュピルマブを投与したときの有効性を評価する。 | 重要な副次評価項目<br>• ベースラインから Week 16 までの EASI スコアの変化率<br>• 6 歳以上 12 歳未満の被験者 : ベースラインから Week 16 までのかゆみ数値評価スケール（NRS）スコアの日内最悪値の週平均の変化率<br>• Week 16 で医師による全般評価（IGA）スコアが 0 又は 1（5 段階評価）を達成した被験者の割合 |

| 目的 | 評価項目 |
|---|---|
| | その他の副次評価項目<br>• 12 歳以上 18 歳未満の被験者：ベースラインから Week 16 までのそう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均の変化率<br>• 生後 6 か月以上 6 歳未満の被験者：ベースラインから Week 16 までの掻破／かゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の変化率<br>• ベースラインから Week 16 までのそう痒の日内最悪値の週平均の変化率（12 歳以上 18 歳未満の被験者：最大のそう痒 NRS スコア、6 歳以上 12 歳未満の被験者:最悪のかゆみ NRS スコア、生後 6 か月以上 6 歳未満の被験者：最悪の掻破／かゆみ NRS スコア［保護者が入力］）<br>• Week 16 で EASI-50（EASI スコアのベースラインから 50%以上減少）を達成した被験者の割合<br>• Week 16 で EASI-90（EASI スコアのベースラインから 90%以上減少）を達成した被験者の割合<br>• ベースラインから Week 16 までの体表面積（BSA）に占める AD 病変の割合の変化量<br>• 4 歳以上の被験者:ベースラインから Week 16 までの Children's Dermatology Life Quality Index（CDLQI）スコアの変化量<br>• 4 歳未満の被験者:ベースラインから Week 16 までの Infants' Dermatitis Quality of Life Index（IDQOL）スコアの変化量<br>• ベースラインから Week 16 までの Patient Oriented Eczema Measure（POEM）スコアの変化量<br>• 12 歳以上 18 歳未満の被験者：ベースラインから Week 16 までのそう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均の変化量<br>• 6 歳以上 12 歳未満の被験者:ベースラインから Week 16 までのかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の変化量<br>• 生後 6 か月以上 6 歳未満の被験者：ベースラインから Week 16 までの掻破／かゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の変化量 |
| • TCS 併用下で 16 週間を超えてデュピルマブを投与したときの安全性を評価する。 | • ベースラインから Week 16（Visit 13）までの治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）、重篤な有害事象（SAE）及び特に注目すべき有害事象（AESI）の発現割合 |

| 目的 | 評価項目 |
|---|---|
| | • ベースラインから Week 16（Visit 13）までの皮膚感染 TEAE（ヘルペス感染を除く）の発現割合<br>• ベースラインから Week 16（Visit 13）までの治験薬投与下で発現した SAE の発現割合<br>• 非盲検延長（OLE）期間のベースライン（Visit 13）から最終来院までの TEAE、SAE 及び AESI の発現割合 |
| • 生後 6 か月以上 18 歳未満の小児 AD 患者における治験薬投与下で発現した ADA の経時的な発現割合、抗体価及び臨床的影響によって判定される免疫原性を評価する。 | • 生後 6 か月以上 18 歳未満の小児 AD 患者における治験薬投与下で発現した ADA の経時的な発現割合、抗体価及び臨床的影響 |
| • TCS 併用下でデュピルマブを投与したときの血清中デュピルマブ濃度を評価する。 | • 血清中機能性デュピルマブの経時的な濃度及び PK パラメータ（トラフ濃度［$C_{trough}$］） |
| **三次／探索的** | |
| • TCS 併用下でデュピルマブを投与したときの長期有効性を評価する。 | • OLE 期間について、各来院の主要有効性評価項目及び副次有効性評価項目をそれぞれ記述統計及び頻度表を用いて要約する。 |

**治験方法：**

本治験は、既存治療で効果不十分な中等症から重症の AD を有する生後 6 か月以上 18 歳未満の小児の日本人患者を対象に、TCS 併用下でデュピルマブを投与したときの有効性、安全性及び PK を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、第 3 相試験である。被験者を 3 つの年齢層（生後 6 か月以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、12 歳以上）で層別した上でランダム化した。6 歳以上 12 歳未満の年齢層では、ベースラインの IGA スコア（3 又は 4）で更に層別した上でランダム化した。

本治験は、以下の 3 つの期間で構成された。

- 以下を含むスクリーニング期間（最長 5 週間）
  - TCS 標準化期間（2 週間）
- 治験薬投与期間
  - ランダム化された治験薬の投与期間（以下、ランダム化投与期間）（16 週間）
  - OLE 期間（承認又は 3 年間のいずれか早い時点まで）：全ての被験者は 16 週間のランダム化投与期間後にデュピルマブ投与に切り替えた。
- 後観察期間（12 週間）：OLE 期間への移行を希望しない被験者のみ実施。

本治験は、世界的な 2019 年新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミックの中で実施された。

**被験者数（計画及び解析）：**

本治験には約 60 名の患者を組み入れ、いずれかの治験薬（デュピルマブ又はプラセボに 1：1）にランダム化する計画とした。

各解析対象集団の実際の被験者数は以下のとおりであった。

- ランダム化集団：62 名（デュピルマブ群：30 名、プラセボ群：32 名）
- 有効性解析対象集団（intent-to-treat［ITT］）：62 名（デュピルマブ群：30 名、プラセボ群：32 名）
- 安全性解析対象集団（ランダム化投与期間及びデュピルマブ曝露期間）：62 名（デュピルマブ群：30 名、プラセボ群：32 名）
- PK 解析対象集団：30 名（デュピルマブ群：30 名、プラセボ群：0 名）
- ADA 解析対象集団：62 名（デュピルマブ群：30 名、プラセボ群：32 名）
- COVID-19 による臨床試験への影響のない集団：61 名（デュピルマブ群：30 名、プラセボ群：31 名）

**診断並びに主な選択及び除外基準：**

スクリーニング来院時に米国皮膚科学会統一診断基準に従って AD と診断されている生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人で、スクリーニング来院の 1 年以上前に AD に持続的に罹患している（生後 6 か月以上 1 歳未満の被験者では、3 か月間 AD に持続的に罹患している）と診断され、AD に対する外用薬による治療効果が不十分であった旨の直近の記録があり、スクリーニング及びベースライン来院時の IGA スコアが 3 以上かつ EASI スコアが 16 以上、ベースラインにおけるそう痒 NRS スコア（最大のかゆみ強度）の日内最大値の週平均が 4 以上（12 歳以上 18 歳未満の被験者の場合）、ベースラインにおけるかゆみ NRS スコア（最大のかゆみ強度）の日内最悪値の週平均が 4 以上（6 歳以上 12 歳未満の被験者の場合）又は掻破／かゆみ NRS スコア（最大の掻破／かゆみ強度）の日内最悪値の週平均が 4 以上（生後 6 か月以上 6 歳未満の被験者の場合）、並びにスクリーニング及びベースライン来院時の BSA に占める AD 病変の割合が 10%超の基準を満たす、親又は法的保護者（代諾者）による同意文書への署名が可能な患者とした。ただし、6 歳以上の患者（又は治験審査委員会により決定された年齢を超える患者）については、本人のアセント文書への署名及び親又は法的保護者（代諾者）による同意文書への署名の両方の取得を必要とした。

**治験治療、用量及び投与方法：**

<u>治験治療</u>

ランダム化投与期間：適格性基準を満たした被験者を二重盲検のランダム化投与期間中に以下のいずれかの治験薬を投与する群（デュピルマブ群：プラセボ群＝1：1）にランダム化した。

- デュピルマブ群
  - ベースラインの体重が 60 kg 以上の被験者：初回用量として 600 mg を投与し、その後は 300 mg を隔週 1 回（q2w）投与
  - ベースラインの体重が 30 kg 以上 60 kg 未満の被験者：初回用量として 400 mg を投与し、その後は 200 mg q2w 投与
  - ベースラインの体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者：300 mg を 4 週毎に 1 回（q4w）投与
  - ベースラインの体重が 5 kg 以上 15 kg 未満の被験者：200 mg q4w 投与
- 対応するプラセボ群

OLE 期間：ランダム化投与期間のデュピルマブ群にランダム化された被験者は、OLE 期間もデュピルマブ投与を継続した。ランダム化投与期間のプラセボ群にランダム化された被験者には、OLE 期間は体重に基づく固定用量（体重 30 kg 以上の被験者は初回用量の投与を含む）のデュピルマブを投与した。

***治験薬***

デュピルマブ 300 mg 製剤とそれに対応するプラセボ製剤は、外観上識別不能なプレフィルドシリンジで供給された。

デュピルマブ 200 mg 製剤とそれに対応するプラセボ製剤は、外観上識別不能なプレフィルドシリンジで供給された。

剤形：

デュピルマブ：

- デュピルマブ 300 mg 製剤：デュピルマブ 300 mg（150 mg/mL 溶液 2 mL）を投与可能なプレフィルドシリンジ
- デュピルマブ 200 mg 製剤：デュピルマブ 200 mg（175 mg/mL 溶液 1.14 mL）を投与可能なプレフィルドシリンジ

プラセボ：

- デュピルマブ 300 mg 製剤に対応するプラセボ製剤：デュピルマブ 300 mg 製剤と剤形が同一のデュピルマブを含有しないプラセボ 2 mL を投与可能なプレフィルドシリンジ
- デュピルマブ 200 mg 製剤に対応するプラセボ製剤：デュピルマブ 200 mg 製剤と剤形が同一のデュピルマブを含有しないプラセボ 1.14 mL を投与可能なプレフィルドシリンジ

投与経路：皮下投与

用法・用量

デュピルマブ：

- 体重 60 kg 以上の被験者：Day 1 に初回用量として 600 mg（300 mg を 2 回）投与し、その後は 300 mg q2w 投与
- 体重 30 kg 以上 60 kg 未満の被験者 : Day 1 に初回用量として 400 mg（200 mg を 2 回）投与し、その後は 200 mg q2w 投与
- 体重 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者：300 mg q4w 投与
- 体重 5 kg 以上 15 kg 未満の被験者：200 mg q4w 投与

プラセボ：

- 体重 60 kg 以上の被験者：デュピルマブ 300 mg q2w に対応するプラセボ（Day 1 はプラセボの量を倍にし、デュピルマブの初回用量と一致させた）を投与
- 体重 30 kg 以上 60 kg 未満の被験者：デュピルマブ 200 mg q2w に対応するプラセボ（Day 1 はプラセボの量を倍にし、デュピルマブの初回用量と一致させた）を投与
- 体重 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者：デュピルマブ 300 mg q4w に対応するプラセボを投与
- 体重 5 kg 以上 15 kg 未満の被験者：デュピルマブ 200 mg q4w に対応するプラセボを投与

注：ランダム化投与期間中は用法・用量を変更しなかった。OLE 期間移行時及び Week 32 以降において被験者の体重が前回来院時点で特定の体重（15 kg、30 kg 又は 60 kg）を超えていた場合は、用法・用量を調整した。被験者の高体重区分から低体重区分への移行（体重減少）に伴う用法・用量の変更に際しては、連続する 2 回の来院でいずれも低体重区分となった場合に限り用法・用量を調整することとした。

***治験薬以外の薬剤***

全ての被験者は、保湿剤（皮膚軟化剤）の塗布をランダム化前の計 14 日間（ランダム化日を除く）のうち 11 日間以上継続し、ランダム化後も治験期間を通して継続することとした。いずれの種類の保湿剤も使用可能としたが、スクリーニング期間又は治験期間中、処方保湿剤（セラミド含有製剤など）又は添加剤（セラミド、ヒアルロン酸、尿素、ヘパリン、フィラグリン分解生成物など）を含む保湿剤の塗布を開始することは不可とした。これらの保湿剤の塗布を被験者がスクリーニング来院前に開始していた場合、当該被験者は一定用量で継続して使用することとした。

全ての被験者は、以下の指針に従って、Day –14 に TCS を標準化された用法・用量で投与開始した。

- Medium（Class IV）potency TCS を 1 日 1 回、活動性病変部位に塗布した。治験担当医師の判断に基づき、皮膚の薄い部位（顔面、首、間擦部、陰部、皮膚萎縮部位など）又は medium（Class IV）potency TCS の継続使用が安全ではないと考えられる部位に対しては、外用カルシニューリン阻害薬（TCI）を 1 日 1 回使用した。

- 被験者の IGA スコアが 2 以下になった場合は medium（Class IV）potency TCS の使用頻度を週 3 回に減らし、その後は病変が消失（IGA スコアが 0）した時点で中止することとした。被験者には活動性病変にのみ TCS を使用するよう指示し、次回の来院までの間に病変が完全に消失した場合は TCS の使用を中止するよう指示した。
- 病変が再発した場合は medium（Class IV）potency TCS の使用を再開し、病変が消失した場合には上記と同様の段階的に減らす方法をとることとした。
- Medium（Class IV）potency TCS の使用で局所（皮膚萎縮の徴候）又は全身性の TCS 毒性の徴候を認めた被験者は、TCI の使用に切り替えることとした。
- Medium（Class IV）potency TCS の連日使用で持続又は悪化した病変については、strong（Class III）以上の TCS が安全ではないと判断された場合を除き、strong（Class III）又は very strong（Class II）potency TCS による救済治療を可とした。救済治療であっても strongest（Class I）potency TCS の使用は許容されなかった。通常、強力な TCS は、皮膚の薄い部位（顔面、屈曲部及び鼠径部）以外での使用に限定され、皮膚萎縮及び副腎系の抑制の発症を防ぐため、長期使用は禁止されている。皮膚の薄い部位（顔面、屈折部及び鼠径部）で病変が再燃している間は、通常、TCI が使用された。
- TCS による救済治療が必要な場合、被験者には very strong（Class II）potency TCS としてモメタゾンフランカルボン酸エステル 0.1%軟膏の使用が推奨された。
- 該当する場合、皮膚軟化剤と TCS は 60 分間の間隔をあけて塗布することを推奨した。
- 治験期間を通して使用した外用薬の種類、量及び強度を記録した。使用した TCS 又は TCI の量は、治験終了までの各来院時にチューブの重さを計量して決定した。
- Week 32 以降の OLE 期間では、日本の AD に関するガイドラインを考慮して、治験担当医師の判断でいずれの強度の TCS 及び TCI も使用可能とした。

**治験期間：**

治験期間は、OLE 期間に移行しなかった被験者は約 33 週間（スクリーニング期間及び後観察期間を含む）、OLE 期間に移行した被験者は約 21 週間（スクリーニング期間を含む）＋OLE 期間（日本での本適応症の承認取得又は最長 3 年間のいずれか早い方まで）であった。OLE 期間では、全ての被験者がデュピルマブ投与に切り替えられた。

**解析手法：**

主要評価項目は、Week 16 で EASI-75 を達成した被験者の割合とした。有効性評価項目の解析対象集団は、ITT 集団（治験薬投与の有無にかかわらず、ランダム化された全ての被験者と定義され、ランダム化された投与群に従って解析）とした。Responder の評価項目は、ランダム化に用いた層別因子（ベースラインで生後 6 か月以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満かつ IGA スコアが 3、6 歳以上 12 歳未満かつ IGA スコアが 4、12 歳以上）で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。デュピル

マブ群とプラセボ群間の responder の割合の差を算出した。Week 16 以前に治験薬投与を中止した被験者については、Week 16 までに評価した治験薬投与中止後の値（評価前に併用禁止薬・療法及び救済治療を受けていない場合）を解析に含めた。Week 16 以前に特定の併用禁止薬・療法若しくは救済治療を受けた被験者、有害事象により治験を中止した被験者、又は被験者若しくは保護者により同意撤回した被験者は、Week 16 の解析で non-responder とみなした。
重要な副次有効性評価項目は、ベースラインから Week 16 までの EASI スコアの変化率、ベースラインから Week 16 までのかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の変化率（6 歳以上 12 歳未満の被験者）及び Week 16 で IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合とした。

- ベースラインから Week 16 までの EASI スコアの変化率は、worst-observation carried forward（WOCF）法及び多重代入（MI）法を合わせた混成手法により解析した。特定の併用禁止薬・療法又は救済治療を受けた被験者のデータは、併用禁止薬・療法又は救済治療の使用後のデータを欠測とし、併用禁止薬・療法又は救済治療の使用以前のベースライン後の最悪値を用いて Week 16 の欠測値を補完した。治験薬投与を中止した被験者には、Week 16 までの治験実施計画書で規定された来院を促し、特定の併用禁止薬・療法又は救済治療を受けなかった被験者については、投与中止後の全てのデータを解析に用いた。有効性の欠如により治験薬投与を中止した被験者については、投与中止後に収集した全てのデータを解析に使用し、WOCF 法を用いて Week 16 の欠測値を補完した。有効性の欠如以外の理由で治験薬投与を中止した被験者については、MI 法を用いて Week 16 の欠測値を補完した。Week 16 以前に特定の併用禁止薬・療法又は救済治療を受けた被験者及び Week 16 以前に有効性の欠如により治験を中止した被験者を除き、全ての被験者のデータについて MI 法を用いた。
- ベースラインから Week 16 までのかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の変化率（6 歳以上 12 歳未満の被験者）は、ベースラインから Week 16 までの EASI スコアの変化率と同じ方法を用いて解析した。特定の併用禁止薬・療法又は救済治療を受けた被験者及び欠測値の補完の取扱いには、WOCF 法及び MI 法の混成手法を用いた。補完された各完全データについて、投与群（デュピルマブ群及びプラセボ群）、IGA スコア（3 又は 4）及びベースラインの NRS スコアを共変量として共分散分析モデルを用いて解析した。全ての補完データから得られた統計的推定を Rubin’s rule を用いて統合した。
- IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合は、主要評価項目と同じ方法を用いて解析した。

連続変数については、被験者数、平均値、標準偏差（SD）、変化量又は変化率の調整平均とその標準誤差などの記述統計量を示した。さらに、プラセボ群に対するデュピルマブ群の調整平均の差及び対応する 95%信頼区間（CI）を p 値とともに示した。
連続変数及びカテゴリー変数の副次評価項目は、それぞれ主要評価項目及び重要な副次評価項目と同じ方法を用いて解析した。

全ての安全性解析は、安全性解析対象集団を対象として記述的に解析した。ベースラインは一般的に治験薬投与前の利用可能な最終の測定値と定義した。
有害事象の報告は、主に TEAE に焦点を当てた。TEAE は、treatment-emergent 期間に発現、悪化又は重篤となった有害事象と定義した。
ランダム化投与期間（treatment-emergent placebo-controlled period）は、以下のとおり定義した。

- OLE 期間に移行した被験者については、治験薬初回投与から OLE 期間のデュピルマブ投与前までの期間
- ランダム化投与期間中に治験薬投与を中止した被験者については、治験薬初回投与から最終投与日＋98 日（q2w 群）又は最終投与日＋112 日（q4w 群）までの期間

デュピルマブ曝露期間（treatment-emergent dupilumab exposure period）は、デュピルマブの初回投与から最終投与日＋98 日（q2w 群）又は最終投与日＋112 日（q4w）までの期間と定義した。

**結果の概要及び結論：**

本 first-step analysis の治験総括報告書では、本治験の 24 週間の投与期間に関する全ての解析結果（first-step analysis のデータカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を示す。データカットオフ日時点で、一部の被験者が本治験の OLE 期間を継続中である。データカットオフ日以降に収集したデータは、別途報告する予定である。

**人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性：**

合計 62 名の被験者がデュピルマブ又はプラセボのいずれかの治験薬にランダム化された。そのうち、60 名（96.8%）がランダム化投与期間を完了した後に OLE 期間に移行し、2 名（3.2%、いずれもデュピルマブ群）がランダム化投与期間を完了しなかった。データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、OLE 期間中に同意撤回により治験薬投与を中止した 1 名を含む 60 名（96.8%）が治験継続中であった。
ベースラインの人口統計学的特性及び被験者の特性は、投与群間で均衡していた。ランダム化集団の年齢別内訳は、生後 6 か月以上 2 歳未満が 1 名（1.6%）、2 歳以上 6 歳未満が 9 名（14.5%）、6 歳以上 12 歳未満が 35 名（56.5%）及び 12 歳以上 18 歳未満が 17 名（27.4%）であった。ランダム化集団の年齢の平均値（SD）は、9.8（4.1）歳（範囲：1～17 歳）であった。
全体として、39 名（62.9%）が男児、23 名（37.1%）が女児で、いずれもアジア人（日本人）であった。ベースラインの体重の平均値（SD）は 36.2（17.4）kg で、被験者の 8.1%が 5 kg 以上 15 kg 未満、35.5%が 15 kg 以上 30 kg 未満、46.8%が 30 kg 以上 60 kg 未満、9.7%が 60 kg 以上であった。ベースラインの体格指数（BMI）の平均値（SD）は 18.3（3.5）$kg/m^2$ で、被験者の 72.6%が 20 $kg/m^2$ 未満、27.4%が 20 $kg/m^2$ 以上であった。
ベースラインの EASI スコアの平均値（SD）は 25.2（6.8）で、被験者の 45.2%は EASI スコアが 25 以上であった。被験者の 74.2%はベースラインの IGA スコアが 3（中等度）、25.8%はベースラインの IGA スコアが 4（重度）であった。ベースラインの BSA に占める AD 病変の割合の平均値（SD）は 49.8（16.7）%で、被験者の 45.2%は BSA に占める AD 病変の割合が 30%以上 50%未満、43.5%は BSA に

占める AD 病変の割合が 50%以上であった。6 歳以上 12 歳未満の被験者におけるベースラインのかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の平均値（SD）は 7.5（1.4）であった。ベースラインの POEM スコアの平均値（SD）は 16.3（7.2）、4 歳以上の被験者におけるベースラインの CDLQI スコアの平均値（SD）は 6.3（3.6）であった。ベースラインの好酸球数の平均値（SD）は 0.5（0.3）Giga/L で、被験者の大多数（75.8%）はベースラインで 0.3 Giga/L 以上であった。ベースラインの血清中総 IgE 濃度の平均値（SD）は 5,542.2（7,899.7）IU/mL、ベースラインの血清中胸腺及び活性化制御ケモカイン（TARC）／ケモカイン（C-C モチーフ）リガンド 17（CCL17）濃度は 1,770.0（2,427.9）pg/mL であった。

**治験薬への曝露：**

安全性解析対象集団におけるランダム化投与期間中の治験薬曝露期間の平均値（SD）は、投与群間で同程度であった（デュピルマブ群：107.4［21.3］日、プラセボ群：112.1［5.0］日）。各投与群の被験者の大多数（86.7%以上）が治験薬を 16 週以上投与された。デュピルマブ曝露期間中のデュピルマブへの曝露期間の平均値（SD）は、全体で 125.0（56.8）日（デュピルマブ／デュピルマブ群：175.4［40.5］日、プラセボ／デュピルマブ群：77.8［7.7］日）であった。デュピルマブを 24 週以上投与された被験者数（%）は、全体で 27 名（43.5%）であった（デュピルマブ／デュピルマブ群：27 名［90.0%］、プラセボ／デュピルマブ群：0 名［0%］）。

**有効性の結果：**

- 本治験においてデュピルマブ投与は、中等症から重症の AD を有する生後 6 か月以上 18 歳未満の小児の日本人被験者に対して、客観的な AD の徴候の重症度及び範囲（EASI スコア及び BSA に占める AD 病変の割合による評価）、主観的な AD の症状の重症度（そう痒に関する NRS スコア及び POEM スコアによる評価）並びに生活の質（4 歳以上の被験者における CDLQI スコアによる評価）などの AD の様々な指標で実質的な臨床的ベネフィットを示した。
- 本治験では有効性の主要評価項目を達成した。デュピルマブ投与により、Week 16 で EASI-75 を達成した被験者の割合は、プラセボと比較して統計的に有意に上昇した（デュピルマブ群：43.3%、プラセボ群：18.8%、p = 0.0304）。この主要な有効性解析の頑健性は、as-observed 解析（併用禁止薬・療法又は救済治療の実施の有無にかかわらず観察された全データを用いた解析）及び last observation carried forward 法による複数の補足的解析によって示された。
- 本治験では、2 つの重要な副次有効性評価項目で統計的有意差が認められた。デュピルマブ投与により、ベースラインから Week 16 までの EASI スコアの変化率（調整平均のプラセボ群に対する差：–39.38%［95% CI：–60.57, –18.19］、p = 0.0003）及びベースラインから Week 16 までのかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の変化率（6 歳以上 12 歳未満の被験者）（調整平均のプラセボ群に対する差：–33.28%［95% CI：–59.15, –7.42］、p = 0.0117）は、プラセボと比較して統計的に有意に低下した。Week 16 で IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の

割合については､本治験では当該評価項目が群間差を示すための十分な検出力がなかったため、意義のある群間差は認められなかった。

- 主要評価項目（EASI-75 を達成した被験者の割合）及び重要な副次有効性評価項目（EASI スコアのベースラインからの変化率の平均値及びかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均のベースラインからの変化率の平均値［6 歳以上 12 歳未満の被験者］）に対する経時的な効果に基づく評価では、デュピルマブ投与の効果の発現は投与開始後 1 か月以内と速やかであった。
- その他の副次有効性評価項目の結果は､主要評価項目及び重要な副次有効性評価項目の結果を更に支持するものであった。その他の副次有効性評価項目については、連続変数の解析（ベースラインから Week 16 までの 3 つの年齢層ごとのそう痒に関する NRS スコアを併合したそう痒の日内最悪値の週平均の変化率、ベースラインから Week 16 までのかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の変化量［6 歳以上 12 歳未満の被験者］、ベースラインから Week 16 までの BSA に占める AD 病変の割合の変化量、ベースラインから Week 16 までの CDLQI スコア及び POEM スコアの変化量）及び responder 解析（Week 16 で EASI-50 を達成した被験者の割合）において､プラセボと比較してデュピルマブ投与で臨床的に意義のある名目上の統計的に有意な改善が示された。
  - ベースラインから Week 16 までの 3 つの年齢層ごとのそう痒に関する NRS スコアを併合したそう痒の日内最悪値の週平均の変化率（調整平均のプラセボ群に対する差：–21.47%［95% CI：–37.50, –5.43］、p = 0.0087）
  - 6 歳以上 12 歳未満の被験者におけるベースラインから Week 16 までのかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の変化量（調整平均のプラセボ群に対する差：–2.18［95% CI：–4.01, –0.35］、p = 0.0194）
  - ベースラインから Week 16 までの BSA に占める AD 病変の割合の変化量（調整平均のプラセボ群に対する差：–18.73［95% CI：–29.23, –8.22］、p = 0.0005）
  - 4 歳以上の被験者におけるベースラインから Week 16 までの CDLQI スコアの変化量（調整平均のプラセボ群に対する差：–3.25［95% CI：–5.28, –1.22］、p = 0.0017）
  - ベースラインから Week 16 までの POEM スコアの変化量（調整平均のプラセボ群に対する差：–7.56［95% CI：–11.10, –4.03］、p < 0.0001）
  - Week 16 で EASI-50 を達成した被験者の割合（デュピルマブ群：73.3%､プラセボ群：31.3%、p = 0.0014）
- ランダム化投与期間に有効性に影響を及ぼす可能性のある救済治療を使用した被験者の割合は、プラセボ群（28.1%［9/32 名］）と比較して、デュピルマブ群（10.0%［3/30 名］）で低かった。

- デュピルマブ／デュピルマブ群での主要有効性評価項目（EASI-75 を達成した被験者の割合）及び 2 つの重要な副次有効性評価項目（EASI スコアのベースラインからの変化率及びかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均のベースラインからの変化率[6歳以上12歳未満の被験者]）の経時的な結果から、少なくとも Week 24 までのデュピルマブの効果の持続が示された。Week 24 までの OLE 期間において、デュピルマブ／デュピルマブ群での IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合は、Week 16 の 10.0%から Week 24 で 21.3%に上昇した。また、その他の有効性評価項目の結果はおおむね維持されたか又は Week 24 まで更に改善した。
- OLE 期間にデュピルマブ投与を開始したプラセボ／デュピルマブ群の結果は、デュピルマブの有効性を更に支持するものであった。Week 24 までの OLE 期間において、プラセボ／デュピルマブ群での EASI-75 を達成した被験者の割合は、Week 16 で 18.8%から Week 24 で 46.9%に上昇した。EASI スコアのベースラインからの変化率の平均値は、Week 16 で–24.78%、Week 24 で–52.40%であった。6 歳以上 12 歳未満の被験者におけるかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均のベースラインからの変化率の平均値は、Week 16 で–12.78%、Week 24 で–30.73%であった。IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合は、Week 16 で 9.4%から Week 24 で 28.1%に上昇した。

**安全性の結果：**

デュピルマブの忍容性は良好であり、好ましい安全性プロファイルが示された。

- ランダム化投与期間では、TEAE の発現割合（デュピルマブ群：63.3%［19/30 名］、プラセボ群：59.4%［19/32 名］）及び治験薬投与下で発現した SAE の発現割合（デュピルマブ群：3.3%［1/30 名］、プラセボ群：3.1%［1/32 名］）は投与群間で同程度であった。Week 24 までのデュピルマブ曝露期間では、TEAE の発現割合及び治験薬投与下で発現した SAE の発現割合は、全体でそれぞれ 66.1%（41/62 名）及び 1.6%（1/62 名）であった。治験期間中に死亡した被験者はいなかった。治験期間中に TEAE により治験薬投与を中止した被験者はいなかった。
- ランダム化投与期間では、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE の発現割合は、プラセボ群（9.4%［3/32 名］）と比較して、デュピルマブ群（16.7%［5/30 名］）で高かった。2 名以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、アレルギー性結膜炎（基本語［PT］）（2 名、いずれもデュピルマブ群）であった。Week 24 までのデュピルマブ曝露期間では、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、全体で 19.4%（12/62 名）であった。
- ランダム化投与期間又は Week 24 までのデュピルマブ曝露期間に、治験薬投与下で発現した AESI は認められなかった。
- ランダム化投与期間に、プラセボ群の 1 名（3.1%）に重篤な感染症（COVID-19［PT］）が認められた。Week 24 までのデュピルマブ曝露期間では、重度又は重篤な感染症は認められなかった。

- ランダム化投与期間に、デュピルマブ群の 1 名（3.3%）に帯状疱疹（PT）が認められた。当該事象は軽度で、治験薬投与中止には至らなかった。
- 「結膜炎」（新たに構築した国際医薬用語集［MedDRA］検索式［CMQ］の広域検索に基づく）は、ランダム化投与期間にデュピルマブ群の 5 名（16.7%）に認められたが、プラセボ群では認められなかった。Week 24 までのデュピルマブ曝露期間では、「結膜炎」は全体で 9 名（14.5%）に認められた。重度、重篤又は治験薬投与中止に至った事象は認められなかった。
- 注射部位反応（高位語［HLT］）は、ランダム化投与期間にプラセボ群の 1 名（3.1%）のみに認められた。Week 24 までのデュピルマブ曝露期間では、注射部位反応（HLT）は全体で 1 名（1.6%）に認められた。いずれの事象も軽度であった。重篤又は治験薬投与中止に至った事象は認められなかった。
- 皮膚感染（ヘルペス感染を除く）は、ランダム化投与期間にデュピルマブ群 2 名（6.7%）、プラセボ群 2 名（6.3%）に認められた。Week 24 までのデュピルマブ曝露期間では、皮膚感染（ヘルペス感染を除く）は、全体で 6 名（9.7%）（デュピルマブ／デュピルマブ群 : 4 名（13.3%）、プラセボ／デュピルマブ群：2 名［6.3%］）に認められた。重度、重篤又は治験薬投与中止に至った事象は認められなかった。
- ランダム化された 62 名の被験者のうち、プラセボ群の 1 名にランダム化投与期間に COVID-19 関連の TEAE が認められた。当該事象は軽度であったが、入院したために重篤と報告された。当該事象により治験薬投与中止には至らなかった。Week 24 までのデュピルマブ曝露期間では、COVID-19 関連の TEAE は認められなかった。

**薬物動態の結果：**

- デュピルマブを初回用量として 600 mg 投与後に 300 mg q2w（体重 60 kg 以上の被験者）、初回用量として 400 mg 投与後に 200 mg q2w（体重 30 kg 以上 60 kg 未満の被験者）、300 mg q4w（体重 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者）又は 200 mg q4w（体重 5 kg 以上 15 kg 未満の被験者）で投与したとき、血清中機能性デュピルマブのトラフ濃度の平均値は経時的に上昇し、Week 12 から Week 16 の間で定常状態に達した。

**バイオマーカーの結果：**

- デュピルマブ群では、プラセボ群と比較して血清中 TARC／CCL17 濃度の顕著な低下が最初の評価時点である Week 4 で認められ、TARC 濃度の低値はデュピルマブ投与後 16 週まで持続した。Week 4 及び Week 16 における TARC 濃度のベースラインからの変化率の中央値は、デュピルマブ群でそれぞれ–62.26%及び–54.05%、プラセボ群でそれぞれ 9.42%及び 0.00%であった。
- ランダム化投与期間を通して、デュピルマブ群で血清中総 IgE 濃度の持続的かつ顕著な低下が見られたが、プラセボ群では明らかな反応は認められなかった。Week 16 にプラセボからデュピルマブに治験薬を切り替えた後は、プラセボ／デュピルマブ群でも血清中総 IgE 濃度の顕著

な低下が見られた。Week 16 における総 IgE 濃度のベースラインからの変化率の中央値は、デュピルマブ群で–57.34%、プラセボ群で–12.04%であった。Week 24 における総 IgE 濃度のベースラインからの変化率の中央値は、デュピルマブ／デュピルマブ群で–65.54%、プラセボ／デュピルマブ群で–27.98%であった。

**免疫原性の結果：**

- ランダム化投与期間において、治験薬投与下で発現した ADA は、デュピルマブ群 2 名（6.7%）、プラセボ群 2 名（6.3%）に認められた。治験薬投与下で発現した ADA は、いずれも低抗体価（1,000 未満）で判定不能な ADA 反応であった。中和抗体陽性反応は、これら ADA 陽性反応を示した被験者のうちデュピルマブ群の 1 名（3.3%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。
- 全体として、治験薬投与下で発現した ADA が認められた被験者は少なく、ADA の潜在的な影響に関する意味のある結論を導くことはできなかった。

**結論：**

本治験の結果から、中等症から重症の AD を有する生後 6 か月以上 18 歳未満の小児の日本人被験者において、デュピルマブ投与により、客観的な AD の徴候の重症度及び範囲（EASI スコア及び BSA に占める AD 病変の割合による評価）、主観的な AD の症状の重症度（そう痒に関する NRS スコア及び POEM スコアによる評価）並びに生活の質（4 歳以上の被験者における CDLQI スコアによる評価）などの AD の様々な指標で実質的な臨床的ベネフィットが、ランダム化投与期間及び OLE 期間にわたって示された。中等症から重症の AD を有する生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児被験者集団において、デュピルマブは忍容性が良好であり、好ましい安全性プロファイルを示した。

### 2.1.2 有害事象

安全性解析対象集団におけるランダム化投与期間中の全ての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の集計表をそれぞれ表 1 及び表 2 に、Week 24 までのデュピルマブ曝露期間中の全ての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の集計表をそれぞれ表 3 及び表 4 に示す。

本治験の Week 24 までに死亡例の報告はなかった。Week 24 までの SAE の一覧を Module 5.3.5.4 CTD 2.7.6 Listing [1.1.2]に示す。

**表 1 - ランダム化投与期間中の全ての TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）- 安全性解析対象集団（EFC16823 試験）**

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=32) | Dupilumab<br>(N=30) |
|---|---|---|
| Any event | 19 (59.4) | 19 (63.3) |
| 感染症および寄生虫症 | 10 (31.3) | 10 (33.3) |
| 上咽頭炎 | 7 (21.9) | 3 (10.0) |
| 口腔ヘルペス | 0 | 2 (6.7) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=32) | Dupilumab<br>(N=30) |
|---|---|---|
| 胃腸炎 | 1 (3.1) | 1 (3.3) |
| 帯状疱疹 | 0 | 1 (3.3) |
| 伝染性軟属腫 | 0 | 1 (3.3) |
| 副鼻腔炎 | 0 | 1 (3.3) |
| 上気道感染 | 0 | 1 (3.3) |
| ウイルス性上気道感染 | 0 | 1 (3.3) |
| ウイルス性気管支炎 | 1 (3.1) | 0 |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 1 (3.1) | 0 |
| 膿痂疹 | 1 (3.1) | 0 |
| 細菌性外耳炎 | 1 (3.1) | 0 |
| ＲＳウイルス感染 | 1 (3.1) | 0 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 2 (6.3) | 1 (3.3) |
| 皮膚乳頭腫 | 1 (3.1) | 1 (3.3) |
| アクロコルドン | 1 (3.1) | 0 |
| 神経系障害 | 2 (6.3) | 4 (13.3) |
| 失神 | 0 | 2 (6.7) |
| 頭痛 | 1 (3.1) | 1 (3.3) |
| 失神寸前の状態 | 0 | 1 (3.3) |
| 傾眠 | 1 (3.1) | 0 |
| 眼障害 | 1 (3.1) | 5 (16.7) |
| アレルギー性結膜炎 | 0 | 4 (13.3) |
| 眼瞼炎 | 0 | 1 (3.3) |
| 調節障害 | 1 (3.1) | 0 |
| 胃腸障害 | 3 (9.4) | 5 (16.7) |
| 便秘 | 0 | 2 (6.7) |
| 齲歯 | 2 (6.3) | 1 (3.3) |
| 歯周病 | 0 | 1 (3.3) |
| 末端回腸炎 | 0 | 1 (3.3) |
| 腹痛 | 1 (3.1) | 0 |
| アフタ性潰瘍 | 1 (3.1) | 0 |
| 下痢 | 1 (3.1) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 3 (9.4) | 2 (6.7) |
| ざ瘡 | 0 | 1 (3.3) |
| 紅斑 | 0 | 1 (3.3) |
| 脱毛症 | 1 (3.1) | 0 |
| アトピー性皮膚炎 | 2 (6.3) | 0 |
| 異汗性湿疹 | 1 (3.1) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (3.1) | 1 (3.3) |
| 四肢痛 | 0 | 1 (3.3) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=32) | Dupilumab<br>(N=30) |
|---|---|---|
| 肩回旋筋腱板症候群 | 1 (3.1) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (3.1) | 5 (16.7) |
| 発熱 | 0 | 3 (10.0) |
| 疲労 | 0 | 1 (3.3) |
| 末梢腫脹 | 0 | 1 (3.3) |
| 注射部位発疹 | 1 (3.1) | 0 |
| 臨床検査 | 2 (6.3) | 0 |
| 血中アルブミン増加 | 1 (3.1) | 0 |
| 血中尿酸増加 | 1 (3.1) | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 4 (12.5) | 3 (10.0) |
| 第２度熱傷 | 0 | 1 (3.3) |
| 凍瘡 | 0 | 1 (3.3) |
| 手骨折 | 0 | 1 (3.3) |
| 節足動物咬傷 | 2 (6.3) | 0 |
| 靭帯捻挫 | 1 (3.1) | 0 |
| 皮膚擦過傷 | 1 (3.1) | 0 |

TEAE: Treatment-emergent adverse event, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA/J 24.1
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT in the dupilumab group.
Current data cutoff: [redacted]20[redacted]
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_03_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_socpt_w16_16823_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_w16_16823_s_t_teae_i.rtf (24JUN2022 1:01)

**表 2 - ランダム化投与期間中の治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）- 安全性解析対象集団（EFC16823 試験）**

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=32) | Dupilumab<br>(N=30) |
|---|---|---|
| Any event | 3 (9.4) | 5 (16.7) |
| 神経系障害 | 0 | 2 (6.7) |
| 頭痛 | 0 | 1 (3.3) |
| 失神 | 0 | 1 (3.3) |
| 眼障害 | 0 | 2 (6.7) |
| アレルギー性結膜炎 | 0 | 2 (6.7) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (3.1) | 2 (6.7) |
| 疲労 | 0 | 1 (3.3) |
| 末梢腫脹 | 0 | 1 (3.3) |
| 注射部位発疹 | 1 (3.1) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=32) | Dupilumab<br>(N=30) |
|---|---|---|
| 臨床検査 | 2 (6.3) | 0 |
| 血中アルブミン増加 | 1 (3.1) | 0 |
| 血中尿酸増加 | 1 (3.1) | 0 |

TEAE: Treatment-emergent adverse event, IMP: Investigational medicinal product, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA/J 24.1
n (%) = number and percentage of participants with at least one treatment-emergent treatment-related adverse event
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT in the dupilumab group.
Current data cutoff: [redacted]20[redacted]
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD 2022 03 JPN/REPORT/PGM/m274 ae socpt w16 16823 s t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_w16_16823_s_t_terelae_i.rtf (24JUN2022 1:01)

表 3 - Week 24 までのデュピルマブ曝露期間中の全ての TEAE の発現被験者数及び割合
（プライマリーSOC 及び PT 別）- 安全性解析対象集団（EFC16823 試験）

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo/Dupilumab<br>(N=32) | Dupilumab/Dupilumab<br>(N=30) | All<br>(N=62) |
|---|---|---|---|
| Any event | 18 (56.3) | 23 (76.7) | 41 (66.1) |
| 感染症および寄生虫症 | 7 (21.9) | 13 (43.3) | 20 (32.3) |
| 上咽頭炎 | 5 (15.6) | 4 (13.3) | 9 (14.5) |
| 口腔ヘルペス | 0 | 2 (6.7) | 2 (3.2) |
| 胃腸炎 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 帯状疱疹 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 膿痂疹 | 1 (3.1) | 1 (3.3) | 2 (3.2) |
| 伝染性軟属腫 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 副鼻腔炎 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 足部白癬 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 上気道感染 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| ウイルス性発疹 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| ウイルス性上気道感染 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 麦粒腫 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 (3.1) | 1 (3.3) | 2 (3.2) |
| 皮膚乳頭腫 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| アクロコルドン | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (3.1) | 1 (3.3) | 2 (3.2) |
| 好中球減少症 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 貧血 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 神経系障害 | 0 | 4 (13.3) | 4 (6.5) |
| 失神 | 0 | 2 (6.7) | 2 (3.2) |
| 頭痛 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo/Dupilumab<br>(N=32) | Dupilumab/Dupilumab<br>(N=30) | All<br>(N=62) |
|---|---|---|---|
| 失神寸前の状態 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 眼障害 | 3 (9.4) | 6 (20.0) | 9 (14.5) |
| アレルギー性結膜炎 | 2 (6.3) | 5 (16.7) | 7 (11.3) |
| 眼瞼炎 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 眼そう痒症 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 胃腸障害 | 2 (6.3) | 8 (26.7) | 10 (16.1) |
| 便秘 | 0 | 3 (10.0) | 3 (4.8) |
| 腹部不快感 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| アフタ性潰瘍 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 齲歯 | 2 (6.3) | 1 (3.3) | 3 (4.8) |
| 歯周病 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 末端回腸炎 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 3 (9.4) | 3 (10.0) | 6 (9.7) |
| ざ瘡 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 紅斑 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 蕁麻疹 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 寒冷蕁麻疹 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 接触皮膚炎 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 湿疹 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2 (6.3) | 3 (10.0) | 5 (8.1) |
| 関節痛 | 1 (3.1) | 2 (6.7) | 3 (4.8) |
| 四肢痛 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 筋肉痛 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 3 (9.4) | 7 (23.3) | 10 (16.1) |
| 発熱 | 2 (6.3) | 4 (13.3) | 6 (9.7) |
| 疲労 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 異常感 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 末梢腫脹 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 注射部位疼痛 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 2 (6.3) | 5 (16.7) | 7 (11.3) |
| 第２度熱傷 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 凍瘡 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 足骨折 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 手骨折 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 熱中症 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 靭帯捻挫 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 凍傷 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 皮膚擦過傷 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 熱傷 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo/Dupilumab<br>(N=32) | Dupilumab/Dupilumab<br>(N=30) | All<br>(N=62) |
|---|---|---|---|

TEAE: Treatment-emergent adverse event, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA/J 24.1
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT in the dupilumab/dupilumab group.
Current data cutoff: [redacted]20[redacted]
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD 2022 03 JPN/REPORT/PGM/m274 ae socpt w24 16823 s t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_w24_16823_s_t_teae_i.rtf (24JUN2022 1:01)

## 表 4 - Week 24 までのデュピルマブ曝露期間中の治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）- 安全性解析対象集団（EFC16823 試験）

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo/Dupilumab<br>(N=32) | Dupilumab/Dupilumab<br>(N=30) | All<br>(N=62) |
|---|---|---|---|
| Any event | 2 (6.3) | 10 (33.3) | 12 (19.4) |
| 感染症および寄生虫症 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 膿痂疹 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 好中球減少症 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 神経系障害 | 0 | 2 (6.7) | 2 (3.2) |
| 頭痛 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 失神 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 眼障害 | 2 (6.3) | 3 (10.0) | 5 (8.1) |
| アレルギー性結膜炎 | 2 (6.3) | 3 (10.0) | 5 (8.1) |
| 胃腸障害 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 腹部不快感 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 関節痛 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 2 (6.7) | 2 (3.2) |
| 疲労 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 末梢腫脹 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |

TEAE: Treatment-emergent adverse event, IMP: Investigational medicinal product, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA/J 24.1
n (%) = number and percentage of participants with at least one treatment-emergent treatment-related adverse event
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT in the dupilumab/dupilumab group.
Current data cutoff: [redacted]20[redacted]
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_03_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_socpt_w24_16823_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_w24_16823_s_t_terelae_i.rtf (24JUN2022 1:01)

### 2.1.3 個別症例の詳細

Week 24 までの SAE の個別症例の詳細を Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR [Section 8.3.3.3]に示す。

## 2.2 EFC16823 試験：生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 3 相試験（Second-step analysis CSR［投与 52 週間］、国内試験／評価資料）

Module [5.3.5.1-1a]

### 2.2.1 概要

**治験の標題：**

**A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center, parallel-group study to evaluate the efficacy, safety and pharmacokinetics of dupilumab compared to placebo in Japanese patients with atopic dermatitis aged 6 months to <18 years whose disease is not adequately controlled with existing therapies**

既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎を有する生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人患者を対象としたデュピルマブの有効性、安全性及び薬物動態をプラセボと比較評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、並行群間比較試験

**治験実施計画書番号：**EFC16823

**開発のフェーズ：**第 3 相

**治験実施医療機関及び実施国の数：**

本治験は、日本の 19 施設（1 名以上スクリーニングした施設）で実施した。19 施設全てにおいて少なくとも 1 名の被験者がランダム化された。

**治験期間：**

最初の被験者の初回来院日：2021 年 2 月 [redacted] 日

Second-step analysis のデータカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

本治験総括報告書（CSR）は、薬物動態（PK）及び抗デュピルマブ抗体（ADA）以外の全てのデータについては 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータベース固定日、並びに PK 及び ADA のデータについては 2[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータベース固定日に基づく解析の結果を示す。

**本治験の実施根拠：**

アトピー性皮膚炎（AD）はアトピー性湿疹としても知られ、慢性的な炎症性皮膚病変の再発、皮膚の免疫変化に関連する表皮バリア機能の障害、並びに食物及び環境アレルゲンに対する感作を介した免疫グロブリン（Ig）E の増加により特徴付けられるそう痒性の皮膚疾患である。AD は小児で最も一般的な皮膚障害の 1 つであり、多くの先進国では 20%を超える小児が AD に罹患している。AD の全症例のうち、45%が生後 6 か月以内、60%が生後 1 年以内、85%が 5 歳までに発症したという報告がある。日本で実施された全国規模の調査では、AD の有症率は年齢とともに低下することが示された（小学 1 年生［6～7 歳］：11.8%、小学 6 年生［11～12 歳］：10.5%、大学生：8.2%）。

小児 AD 患者に利用可能な療法には、外用ステロイド薬（TCS）、並びに中等症から重症の AD に対して日本で一般的に使用される光線療法及び全身性治療薬（シクロスポリン、メトトレキサートなど）があるが、不十分な効果や重大なリスク及び副作用、並びに実臨床の指針となるランダム化プラセボ対照試験からの十分なデータを得られていないことなどを含む重要な制限がある。これらの制限によ

り、既存療法では安全に疾患管理が行えない中等症から重症の AD 患者が多く存在している。したがって、特に局所治療で効果不十分な中等症及び重症の AD を有する小児患者において、長期使用で安全かつ有効な治療法に対する大きなアンメットメディカルニーズが存在する。

デュピルマブ（遺伝子組換え）（以下、デュピルマブ）は、インターロイキン（IL）-4（IL-4）及び IL-13 受容体の複合体が共有している IL-4 受容体 α サブユニットに特異的に結合することにより、IL-4 及び IL-13 の両シグナル伝達を阻害するヒト IgG4 モノクローナル抗体である。IL-4 及び IL-13 のアップレギュレーションは、AD 疾患進行の重要な炎症性因子として考えられている。デュピルマブ投与は、中等症から重症の AD を有する成人患者及び日本人以外の 6 歳以上 18 歳未満の小児患者に対して臨床的に有効で望ましい安全性プロファイルを有することが示されている。

本治験は、日本人の小児 AD 患者を対象としたデュピルマブの臨床開発プログラムの一部である。本治験の目的は、既存治療で効果不十分な中等症から重症の AD を有する生後 6 か月以上 18 歳未満の小児の日本人患者を対象に、TCS 併用下でデュピルマブを投与したときの有効性、安全性及び PK データを評価することである。

**目的及び評価項目：**

本治験の目的及び評価項目は以下のとおりである。

| 目的 | 評価項目 |
|---|---|
| **主要** | |
| • TCS 併用下でデュピルマブを投与したときの有効性を評価する。 | • Week 16 で Eczema Area and Severity Index（EASI）-75（EASI スコアのベースラインから 75%以上減少）を達成した被験者の割合 |
| **副次** | |
| • TCS 併用下でデュピルマブを投与したときの有効性を評価する。 | 重要な副次評価項目<br>• ベースラインから Week 16 までの EASI スコアの変化率<br>• 6 歳以上 12 歳未満の被験者：ベースラインから Week 16 までのかゆみ数値評価スケール（NRS）スコアの日内最悪値の週平均の変化率<br>• Week 16 で医師による全般評価（IGA）スコアが 0 又は 1（5 段階評価）を達成した被験者の割合<br>その他の副次評価項目<br>• 12 歳以上 18 歳未満の被験者：ベースラインから Week 16 までのそう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均の変化率<br>• 生後 6 か月以上 6 歳未満の被験者：ベースラインから Week 16 までの掻破／かゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の変化率<br>• ベースラインから Week 16 までのそう痒の日内最悪値の週平均の変化率（12 歳以上 18 歳 |

| 目的 | 評価項目 |
|---|---|
| | 未満の被験者：最大のそう痒 NRS スコア、6 歳以上 12 歳未満の被験者:最悪のかゆみ NRS スコア、生後 6 か月以上 6 歳未満の被験者：最悪の掻破／かゆみ NRS スコア［保護者が入力］）<br>• Week 16 で EASI-50（EASI スコアのベースラインから 50%以上減少）を達成した被験者の割合<br>• Week 16 で EASI-90（EASI スコアのベースラインから 90%以上減少）を達成した被験者の割合<br>• ベースラインから Week 16 までの体表面積（BSA）に占める AD 病変の割合の変化量<br>• 4 歳以上の被験者:ベースラインから Week 16 までの Children's Dermatology Life Quality Index（CDLQI）スコアの変化量<br>• 4 歳未満の被験者:ベースラインから Week 16 までの Infants' Dermatitis Quality of Life Index（IDQOL）スコアの変化量<br>• ベースラインから Week 16 までの Patient Oriented Eczema Measure（POEM）スコアの変化量<br>• 12 歳以上 18 歳未満の被験者：ベースラインから Week 16 までのそう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均の変化量<br>• 6 歳以上 12 歳未満の被験者:ベースラインから Week 16 までのかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の変化量<br>• 生後 6 か月以上 6 歳未満の被験者：ベースラインから Week 16 までの掻破／かゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の変化量 |
| • TCS 併用下で 16 週間を超えてデュピルマブを投与したときの安全性を評価する。 | • ベースラインから Week 16（Visit 13）までの治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）、重篤な有害事象（SAE）及び特に注目すべき有害事象（AESI）の発現割合<br>• ベースラインから Week 16（Visit 13）までの皮膚感染 TEAE（ヘルペス感染を除く）の発現割合<br>• ベースラインから Week 16（Visit 13）までの治験薬投与下で発現した SAE の発現割合<br>• 非盲検延長（OLE）期間のベースライン（Visit 13）から最終来院までの TEAE、SAE 及び AESI の発現割合 |

| 目的 | 評価項目 |
|---|---|
| • 生後 6 か月以上 18 歳未満の小児 AD 患者における治験薬投与下で発現した ADA の経時的な発現割合、抗体価及び臨床的影響によって判定される免疫原性を評価する。 | • 生後 6 か月以上 18 歳未満の小児 AD 患者における治験薬投与下で発現した ADA の経時的な発現割合、抗体価及び臨床的影響 |
| • TCS 併用下でデュピルマブを投与したときの血清中デュピルマブ濃度を評価する。 | • 血清中機能性デュピルマブの経時的な濃度及び PK パラメータ（トラフ濃度［$C_{trough}$］） |
| **三次／探索的** | |
| • TCS 併用下でデュピルマブを投与したときの長期有効性を評価する。 | • OLE 期間について、各来院の主要有効性評価項目及び副次有効性評価項目をそれぞれ記述統計及び頻度表を用いて要約する。 |

**治験方法：**

本治験は、既存治療で効果不十分な中等症から重症の AD を有する生後 6 か月以上 18 歳未満の小児の日本人患者を対象に、TCS 併用下でデュピルマブを投与したときの有効性、安全性及び PK を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、第 3 相試験である。被験者を 3 つの年齢層（生後 6 か月以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、12 歳以上）で層別した上でランダム化した。6 歳以上 12 歳未満の年齢層では、ベースラインの IGA スコア（3 又は 4）で更に層別した上でランダム化した。
本治験は、以下の 3 つの期間で構成された。

- 以下を含むスクリーニング期間（最長 5 週間）
  - TCS 標準化期間（2 週間）
- 治験薬投与期間
  - ランダム化された治験薬の投与期間（以下、ランダム化投与期間）（16 週間）
  - OLE 期間（承認又は 3 年間のいずれか早い時点まで）：全ての被験者は 16 週間のランダム化投与期間後にデュピルマブ投与に切り替えた。
- 後観察期間（12 週間）：OLE 期間への移行を希望しない被験者のみ実施。

本治験は、世界的な 2019 年新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミックの中で実施された。

**被験者数（計画及び解析）：**

本治験には約 60 名の患者を組み入れ、いずれかの治験薬（デュピルマブ又はプラセボに 1：1）にランダム化する計画とした。
各解析対象集団の実際の被験者数は以下のとおりであった。

- ランダム化集団：62 名（デュピルマブ群：30 名、プラセボ群：32 名）
- 有効性解析対象集団（intent-to-treat［ITT］）：62 名（デュピルマブ群：30 名、プラセボ群：32 名）

- 安全性解析対象集団（ランダム化投与期間及びデュピルマブ曝露期間）：62 名（デュピルマブ群：30 名、プラセボ群：32 名）
- PK 解析対象集団：62 名（デュピルマブ群：30 名、プラセボ群：32 名）
- ADA 解析対象集団：62 名（デュピルマブ群：30 名、プラセボ群：32 名）
- COVID-19 による臨床試験への影響のない集団：61 名（デュピルマブ群：30 名、プラセボ群：31 名）

**診断並びに主な選択及び除外基準：**

スクリーニング来院時に米国皮膚科学会統一診断基準に従って AD と診断されている生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人で、スクリーニング来院の 1 年以上前に AD に持続的に罹患している（生後 6 か月以上 1 歳未満の被験者では、3 か月間 AD に持続的に罹患している）と診断され、AD に対する外用薬による治療効果が不十分であった旨の直近の記録があり、スクリーニング及びベースライン来院時の IGA スコアが 3 以上かつ EASI スコアが 16 以上、ベースラインにおけるそう痒 NRS スコア（最大のかゆみ強度）の日内最大値の週平均が 4 以上（12 歳以上 18 歳未満の被験者の場合）、ベースラインにおけるかゆみ NRS スコア（最大のかゆみ強度）の日内最悪値の週平均が 4 以上（6 歳以上 12 歳未満の被験者の場合）又は掻破／かゆみ NRS スコア（最大の掻破／かゆみ強度）の日内最悪値の週平均が 4 以上（生後 6 か月以上 6 歳未満の被験者の場合）、並びにスクリーニング及びベースライン来院時の BSA に占める AD 病変の割合が 10%超の基準を満たす、親又は法的保護者（代諾者）による同意文書への署名が可能な患者とした。ただし、6 歳以上の患者（又は治験審査委員会により決定された年齢を超える患者）については、本人のアセント文書への署名及び親又は法的保護者（代諾者）による同意文書への署名の両方の取得を必要とした。

**治験治療、用量及び投与方法：**

<u>治験治療</u>

ランダム化投与期間：適格性基準を満たした被験者を二重盲検のランダム化投与期間中に以下のいずれかの治験薬を投与する群（デュピルマブ群：プラセボ群＝1：1）にランダム化した。

- デュピルマブ群
  - ベースラインの体重が 60 kg 以上の被験者：初回用量として 600 mg を投与し、その後は 300 mg を隔週 1 回（q2w）投与
  - ベースラインの体重が 30 kg 以上 60 kg 未満の被験者：初回用量として 400 mg を投与し、その後は 200 mg q2w 投与
  - ベースラインの体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者：300 mg を 4 週毎に 1 回（q4w）投与
  - ベースラインの体重が 5 kg 以上 15 kg 未満の被験者：200 mg q4w 投与
- 対応するプラセボ群

OLE 期間：ランダム化投与期間のデュピルマブ群にランダム化された被験者は、OLE 期間もデュピルマブ投与を継続した。ランダム化投与期間のプラセボ群にランダム化された被験者には、OLE 期間は体重に基づく固定用量（体重 30 kg 以上の被験者は初回用量の投与を含む）のデュピルマブを投与した。

***治験薬***

デュピルマブ 300 mg 製剤とそれに対応するプラセボ製剤は、外観上識別不能なプレフィルドシリンジで供給された。

デュピルマブ 200 mg 製剤とそれに対応するプラセボ製剤は、外観上識別不能なプレフィルドシリンジで供給された。

剤形：

デュピルマブ：

- デュピルマブ 300 mg 製剤：デュピルマブ 300 mg（150 mg/mL 溶液 2 mL）を投与可能なプレフィルドシリンジ
- デュピルマブ 200 mg 製剤：デュピルマブ 200 mg（175 mg/mL 溶液 1.14 mL）を投与可能なプレフィルドシリンジ

プラセボ：

- デュピルマブ 300 mg 製剤に対応するプラセボ製剤：デュピルマブ 300 mg 製剤と剤形が同一のデュピルマブを含有しないプラセボ 2 mL を投与可能なプレフィルドシリンジ
- デュピルマブ 200 mg 製剤に対応するプラセボ製剤：デュピルマブ 200 mg 製剤と剤形が同一のデュピルマブを含有しないプラセボ 1.14 mL を投与可能なプレフィルドシリンジ

投与経路：皮下投与

用法・用量

デュピルマブ：

- 体重 60 kg 以上の被験者：Day 1 に初回用量として 600 mg（300 mg を 2 回）投与し、その後は 300 mg q2w 投与
- 体重 30 kg 以上 60 kg 未満の被験者：Day 1 に初回用量として 400 mg（200 mg を 2 回）投与し、その後は 200 mg q2w 投与
- 体重 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者：300 mg q4w 投与
- 体重 5 kg 以上 15 kg 未満の被験者：200 mg q4w 投与

プラセボ：

- 体重 60 kg 以上の被験者：デュピルマブ 300 mg q2w に対応するプラセボ（Day 1 はプラセボの量を倍にし、デュピルマブの初回用量と一致させた）を投与

- 体重 30 kg 以上 60 kg 未満の被験者：デュピルマブ 200 mg q2w に対応するプラセボ（Day 1 はプラセボの量を倍にし、デュピルマブの初回用量と一致させた）を投与
- 体重 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者：デュピルマブ 300 mg q4w に対応するプラセボを投与
- 体重 5 kg 以上 15 kg 未満の被験者：デュピルマブ 200 mg q4w に対応するプラセボを投与

注：ランダム化投与期間中は用法・用量を変更しなかった。OLE 期間移行時及び Week 32 以降において被験者の体重が前回来院時点で特定の体重（15 kg、30 kg 又は 60 kg）を超えていた場合は、用法・用量を調整した。被験者の高体重区分から低体重区分への移行（体重減少）に伴う用法・用量の変更に際しては、連続する 2 回の来院でいずれも低体重区分となった場合に限り用法・用量を調整することとした。

***治験薬以外の薬剤***

全ての被験者は、保湿剤（皮膚軟化剤）の塗布をランダム化前の計 14 日間（ランダム化日を除く）のうち 11 日間以上継続し、ランダム化後も治験期間を通して継続することとした。いずれの種類の保湿剤も使用可能としたが、スクリーニング期間又は治験期間中、処方保湿剤（セラミド含有製剤など）又は添加剤（セラミド、ヒアルロン酸、尿素、ヘパリン、フィラグリン分解生成物など）を含む保湿剤の塗布を開始することは不可とした。これらの保湿剤の塗布を被験者がスクリーニング来院前に開始していた場合、当該被験者は一定用量で継続して使用することとした。

全ての被験者は、以下の指針に従って、Day –14 に TCS を標準化された用法・用量で投与開始した。

- Medium（Class IV）potency TCS を 1 日 1 回、活動性病変部位に塗布した。治験担当医師の判断に基づき、皮膚の薄い部位（顔面、首、間擦部、陰部、皮膚萎縮部位など）又は medium（Class IV）potency TCS の継続使用が安全ではないと考えられる部位に対しては、外用カルシニューリン阻害薬（TCI）を 1 日 1 回使用した。
- 被験者の IGA スコアが 2 以下になった場合は medium（Class IV）potency TCS の使用頻度を週 3 回に減らし、その後は病変が消失（IGA スコアが 0）した時点で中止することとした。被験者には活動性病変にのみ TCS を使用するよう指示し、次回の来院までの間に病変が完全に消失した場合は TCS の使用を中止するよう指示した。
- 病変が再発した場合は medium（Class IV）potency TCS の使用を再開し、病変が消失した場合には上記と同様の段階的に減らす方法をとることとした。
- Medium（Class IV）potency TCS の使用で局所（皮膚萎縮の徴候）又は全身性の TCS 毒性の徴候を認めた被験者は、TCI の使用に切り替えることとした。
- Medium（Class IV）potency TCS の連日使用で持続又は悪化した病変については、strong（Class III）以上の TCS が安全ではないと判断された場合を除き、strong（Class III）又は very strong（Class II）potency TCS による救済治療を可とした。救済治療であっても strongest（Class I）potency TCS の使用は許容されなかった。通常、強力な TCS は、皮膚の薄い部位（顔面、屈曲部及び鼠径

部）以外での使用に限定され、皮膚萎縮及び副腎系の抑制の発症を防ぐため、長期使用は禁止されている。皮膚の薄い部位（顔面、屈折部及び鼠径部）で病変が再燃している間は、通常、TCI が使用された。

- TCS による救済治療が必要な場合、被験者には very strong（Class II）potency TCS としてモメタゾンフランカルボン酸エステル 0.1%軟膏の使用が推奨された。
- 該当する場合、皮膚軟化剤と TCS は 60 分間の間隔をあけて塗布することを推奨した。
- 治験期間を通して使用した外用薬の種類、量及び強度を記録した。使用した TCS 又は TCI の量は、治験終了までの各来院時にチューブの重さを計量して決定した。
- Week 32 以降の OLE 期間では、日本の AD に関するガイドラインを考慮して、治験担当医師の判断でいずれの強度の TCS 及び TCI も使用可能とした。

**治験期間：**

治験期間は、OLE 期間に移行しなかった被験者は約 33 週間（スクリーニング期間及び後観察期間を含む）、OLE 期間に移行した被験者は約 21 週間（スクリーニング期間を含む）＋OLE 期間（日本での本適応症の承認取得又は最長 3 年間のいずれか早い方まで）であった。OLE 期間では、全ての被験者がデュピルマブ投与に切り替えられた。

**解析手法：**

主要評価項目は、Week 16 で EASI-75 を達成した被験者の割合とした。有効性評価項目の解析対象集団は、ITT 集団（治験薬投与の有無にかかわらず、ランダム化された全ての被験者と定義され、ランダム化された投与群に従って解析）とした。Responder の評価項目は、ランダム化に用いた層別因子（ベースラインで生後 6 か月以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満かつ IGA スコアが 3、6 歳以上 12 歳未満かつ IGA スコアが 4、12 歳以上）で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。デュピルマブ群とプラセボ群間の responder の割合の差を算出した。Week 16 以前に治験薬投与を中止した被験者については、Week 16 までに評価した治験薬投与中止後の値（評価前に併用禁止薬・療法及び救済治療を受けていない場合）を解析に含めた。Week 16 以前に特定の併用禁止薬・療法若しくは救済治療を受けた被験者、有害事象により治験を中止した被験者、又は被験者若しくは保護者により同意撤回した被験者は、Week 16 の解析で non-responder とみなした。

重要な副次有効性評価項目は、ベースラインから Week 16 までの EASI スコアの変化率、ベースラインから Week 16 までのかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の変化率（6 歳以上 12 歳未満の被験者）及び Week 16 で IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合とした。

- ベースラインから Week 16 までの EASI スコアの変化率は、worst-observation carried forward（WOCF）法及び多重代入（MI）法を合わせた混成手法により解析した。特定の併用禁止薬・療法又は救済治療を受けた被験者のデータは、併用禁止薬・療法又は救済治療の使用後のデータを欠測とし、併用禁止薬・療法又は救済治療の使用以前のベースライン後の最悪値を用いて Week 16 の欠測値を補完した。治験薬投与を中止した被験者には、Week 16 までの治験実施計

画書で規定された来院を促し、特定の併用禁止薬・療法又は救済治療を受けなかった被験者については、投与中止後の全てのデータを解析に用いた。有効性の欠如により治験薬投与を中止した被験者については、投与中止後に収集した全てのデータを解析に使用し、WOCF 法を用いて Week 16 の欠測値を補完した。有効性の欠如以外の理由で治験薬投与を中止した被験者については、MI 法を用いて Week 16 の欠測値を補完した。Week 16 以前に特定の併用禁止薬・療法又は救済治療を受けた被験者及び Week 16 以前に有効性の欠如により治験を中止した被験者を除き、全ての被験者のデータについて MI 法を用いた。

- ベースラインから Week 16 までのかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の変化率（6 歳以上 12 歳未満の被験者）は、ベースラインから Week 16 までの EASI スコアの変化率と同じ方法を用いて解析した。特定の併用禁止薬・療法又は救済治療を受けた被験者及び欠測値の補完の取扱いには、WOCF 法及び MI 法の混成手法を用いた。補完された各完全データについて、投与群（デュピルマブ群及びプラセボ群）、IGA スコア（3 又は 4）及びベースラインの NRS スコアを共変量として共分散分析モデルを用いて解析した。全ての補完データから得られた統計的推定を Rubin's rule を用いて統合した。

- IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合は、主要評価項目と同じ方法を用いて解析した。

連続変数については、被験者数、平均値、標準偏差（SD）、変化量又は変化率の調整平均とその標準誤差などの記述統計量を示した。さらに、プラセボ群に対するデュピルマブ群の調整平均の差及び対応する 95%信頼区間（CI）を p 値とともに示した。
連続変数及びカテゴリー変数の副次評価項目は、それぞれ主要評価項目及び重要な副次評価項目と同じ方法を用いて解析した。
全ての安全性解析は、安全性解析対象集団を対象として記述的に解析した。ベースラインは一般的に治験薬投与前の利用可能な最終の測定値と定義した。
有害事象の報告は、主に TEAE に焦点を当てた。TEAE は、treatment-emergent 期間に発現、悪化又は重篤となった有害事象と定義した。
ランダム化投与期間（treatment-emergent placebo-controlled period）は、以下のとおり定義した。

- OLE 期間に移行した被験者については、治験薬初回投与から OLE 期間のデュピルマブ投与前までの期間

- ランダム化投与期間中に治験薬投与を中止した被験者については、治験薬初回投与から最終投与日＋98 日（q2w 群）又は最終投与日＋112 日（q4w 群）までの期間

デュピルマブ曝露期間（treatment-emergent dupilumab exposure period）は、デュピルマブの初回投与から最終投与日＋98 日（q2w 群）又は最終投与日＋112 日（q4w）までの期間と定義した。

**結果の概要及び結論：**

First-step analysis CSR では、各被験者の 24 週間の投与期間に関する全ての解析結果（first-step analysis のデータカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を示した。First-step analysis CSR では、 16 週間のランダム

化投与期間でのプラセボと比較した主要な有効性に関する最終解析結果及び Week 24 までのデュピルマブ投与の安全性を報告した。First-step analysis CSR では、16 週間のランダム化投与期間での主要評価項目及び副次有効性評価項目、並びに Week 24 までの OLE 期間での三次／探索的評価項目の結果が要約された。

本 second-step analysis CSR では、first-step analysis CSR で提示した 16 週間のランダム化投与期間での主要評価項目及び副次有効性評価項目の結果に加えて、各被験者の 52 週間の投与期間に関する全ての解析結果（second-step analysis のデータカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を報告する。Second-step analysis CSR では、first-step analysis CSR で提示したランダム化投与期間での主要評価項目及び副次有効性評価項目の結果を再掲し、三次／探索的評価項目の最大のそう痒 NRS スコア、最悪のかゆみ NRS スコア、最悪の掻破／かゆみ NRS スコア、CDLQI スコア及び IDQOL スコアについては Week 32（治験実施計画書で規定した最終評価時点）まで、EASI スコア、IGA スコア及び BSA に占める AD 病変の割合については Week 52 までのデータを示した。

Second-step analysis のデータカットオフ日時点で、一部の被験者が本治験の OLE 期間を継続中であった。データカットオフ日以降に収集したデータは、最終 CSR で報告する予定である。

**人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性：**

合計 62 名の被験者がデュピルマブ又はプラセボのいずれかの治験薬にランダム化された。そのうち、60 名（96.8%）がランダム化投与期間を完了した後に OLE 期間に移行し、2 名（3.2%［2/62 名］、いずれもデュピルマブ群［6.7%、2/30 名］）がランダム化投与期間を完了しなかった。データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で 59 名（95.2%）が治験継続中で、1 名が治験を完了し、2 名が治験を中止していた。

ベースラインの人口統計学的特性及び被験者の特性は、投与群間で均衡していた。ランダム化集団の年齢別内訳は、生後 6 か月以上 2 歳未満が 1 名（1.6%）、2 歳以上 6 歳未満が 9 名（14.5%）、6 歳以上 12 歳未満が 35 名（56.5%）及び 12 歳以上 18 歳未満が 17 名（27.4%）であった。ランダム化集団の年齢の平均値（SD）は、9.8（4.1）歳（範囲：1～17 歳）であった。

全体として、39 名（62.9%）が男児、23 名（37.1%）が女児で、いずれもアジア人（日本人）であった。ベースラインの体重の平均値（SD）は 36.2（17.4）kg で、被験者の 8.1%が 5 kg 以上 15 kg 未満、35.5%が 15 kg 以上 30 kg 未満、46.8%が 30 kg 以上 60 kg 未満、9.7%が 60 kg 以上であった。ベースラインの体格指数（BMI）の平均値（SD）は 18.3（3.5）$kg/m^2$ で、被験者の 72.6%が 20 $kg/m^2$ 未満、27.4%が 20 $kg/m^2$ 以上であった。

ベースラインの EASI スコアの平均値（SD）は 25.2（6.8）で、被験者の 45.2%は EASI スコアが 25 以上であった。被験者の 74.2%はベースラインの IGA スコアが 3（中等度）、25.8%はベースラインの IGA スコアが 4（重度）であった。ベースラインの BSA に占める AD 病変の割合の平均値（SD）は 49.8（16.7）%で、被験者の 45.2%は BSA に占める AD 病変の割合が 30%以上 50%未満、43.5%は BSA に占める AD 病変の割合が 50%以上であった。6 歳以上 12 歳未満の被験者におけるベースラインのかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の平均値（SD）は 7.5（1.4）であった。ベースラインの POEM

スコアの平均値（SD）は 16.3（7.2）、4 歳以上の被験者におけるベースラインの CDLQI スコアの平均値（SD）は 6.3（3.6）であった。ベースラインの好酸球数の平均値（SD）は 0.5（0.3）Giga/L で、被験者の大多数（75.8%）はベースラインで 0.3 Giga/L 以上であった。ベースラインの血清中総 IgE 濃度の平均値（SD）は 5,542.2（7,899.7）IU/mL、ベースラインの血清中胸腺及び活性化制御ケモカイン（TARC）／ケモカイン（C-C モチーフ）リガンド 17（CCL17）濃度は 1,770.0（2,427.9）pg/mL であった。

**治験薬への曝露：**

安全性解析対象集団におけるランダム化投与期間中の治験薬曝露期間の平均値（SD）は、投与群間で同程度であった（デュピルマブ群：107.4［21.3］日、プラセボ群：112.1［5.0］日）。各投与群の被験者の大多数（86.7%以上）が治験薬を 16 週以上投与された。デュピルマブ曝露期間中のデュピルマブへの曝露期間の平均値（SD）は、全体で 309.4（78.3）日（デュピルマブ／デュピルマブ群：351.4［96.2］日、プラセボ／デュピルマブ群：270.0［9.9］日）であった。デュピルマブを 52 週以上投与された被験者数（%）は、全体で 27 名（43.5%）であった（デュピルマブ／デュピルマブ群：27 名［90.0%］、プラセボ／デュピルマブ群：0 名［0%］）。

**有効性の結果：**

- 本治験においてデュピルマブ投与は、中等症から重症の AD を有する生後 6 か月以上 18 歳未満の小児の日本人被験者に対して、客観的な AD の徴候の重症度及び範囲（EASI スコア及び BSA に占める AD 病変の割合による評価）、主観的な AD の症状の重症度（そう痒に関する NRS スコア及び POEM スコアによる評価）並びに生活の質（4 歳以上の被験者における CDLQI スコアによる評価）などの AD の様々な指標で実質的な臨床的ベネフィットを示した。
- 本治験では有効性の主要評価項目を達成した。デュピルマブ投与により、Week 16 で EASI-75 を達成した被験者の割合は、プラセボと比較して統計的に有意に上昇した（デュピルマブ群：43.3%、プラセボ群：18.8%、p = 0.0304）。この主要な有効性解析の頑健性は、as-observed 解析（併用禁止薬・療法又は救済治療の実施の有無にかかわらず観察された全データを用いた解析）及び last observation carried forward 法による複数の補足的解析によって示された。
- 本治験では、2 つの重要な副次有効性評価項目で統計的有意差が認められた。デュピルマブ投与により、ベースラインから Week 16 までの EASI スコアの変化率（調整平均のプラセボ群に対する差：–39.38%［95% CI：–60.57, –18.19］、p = 0.0003）及びベースラインから Week 16 までのかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の変化率（6 歳以上 12 歳未満の被験者）（調整平均のプラセボ群に対する差：–33.28%［95% CI：–59.15, –7.42］、p = 0.0117）は、プラセボと比較して統計的に有意に低下した。Week 16 で IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合については、本治験では当該評価項目が群間差を示すための十分な検出力がなかったため、意義のある群間差は認められなかった。

- 主要評価項目（EASI-75 を達成した被験者の割合）及び重要な副次有効性評価項目（EASI スコアのベースラインからの変化率の平均値及びかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均のベースラインからの変化率の平均値［6 歳以上 12 歳未満の被験者］）に対する経時的な効果に基づく評価では、デュピルマブ投与の効果の発現は投与開始後 1 か月以内と速やかであった。
- その他の副次有効性評価項目の結果は、主要評価項目及び重要な副次有効性評価項目の結果を更に支持するものであった。その他の副次有効性評価項目については、連続変数の解析（ベースラインから Week 16 までの 3 つの年齢層ごとのそう痒に関する NRS スコアを併合したそう痒の日内最悪値の週平均の変化率、ベースラインから Week 16 までのかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の変化量［6 歳以上 12 歳未満の被験者］、ベースラインから Week 16 までの BSA に占める AD 病変の割合の変化量、ベースラインから Week 16 までの CDLQI スコア及び POEM スコアの変化量）及び responder 解析（Week 16 で EASI-50 を達成した被験者の割合）において、プラセボと比較してデュピルマブ投与で臨床的に意義のある名目上の統計的に有意な改善が示された。
  - ベースラインから Week 16 までの 3 つの年齢層ごとのそう痒に関する NRS スコアを併合したそう痒の日内最悪値の週平均の変化率（調整平均のプラセボ群に対する差：–21.47%［95% CI：–37.50, –5.43］、p = 0.0087）
  - 6 歳以上 12 歳未満の被験者におけるベースラインから Week 16 までのかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の変化量（調整平均のプラセボ群に対する差：–2.18［95% CI：–4.01, –0.35］、p = 0.0194）
  - ベースラインから Week 16 までの BSA に占める AD 病変の割合の変化量（調整平均のプラセボ群に対する差：–18.73［95% CI：–29.23, –8.22］、p = 0.0005）
  - 4 歳以上の被験者におけるベースラインから Week 16 までの CDLQI スコアの変化量（調整平均のプラセボ群に対する差：–3.25［95% CI：–5.28, –1.22］、p = 0.0017）
  - ベースラインから Week 16 までの POEM スコアの変化量（調整平均のプラセボ群に対する差：–7.56［95% CI：–11.10, –4.03］、p < 0.0001）
  - Week 16 で EASI-50 を達成した被験者の割合（デュピルマブ群：73.3%、プラセボ群：31.3%、p = 0.0014）
- ランダム化投与期間に有効性に影響を及ぼす可能性のある救済治療を使用した被験者の割合は、プラセボ群（25.0%［8/32 名］）と比較して、デュピルマブ群（10.0%［3/30 名］）で低かった。
- デュピルマブ／デュピルマブ群での主要有効性評価項目（EASI-75 を達成した被験者の割合）及び 2 つの重要な副次有効性評価項目（EASI スコアのベースラインからの変化率及びかゆみ

NRS スコアの日内最悪値の週平均のベースラインからの変化率［6 歳以上 12 歳未満の被験者］）の経時的な結果から、かゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均のベースラインからの変化率は少なくとも Week 32 まで、EASI-75 を達成した被験者の割合及び EASI スコアのベースラインからの変化率は Week 52 まで、デュピルマブの効果の持続が示された。OLE 期間において、デュピルマブ／デュピルマブ群での IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合は、Week 16 の 10.0%から Week 32 で 27.3%、Week 52 で 37.8%に上昇した。また、OLE 期間のデュピルマブ／デュピルマブ群でのその他の有効性評価項目の結果では、そう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均のベースラインからの変化率及び変化量（12 歳以上 18 歳未満の被験者）、掻破／かゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均のベースラインからの変化率及び変化量（生後 6 か月以上 6 歳未満の被験者）、CDLQI スコアのベースラインからの変化量、並びに IDQOL スコアのベースラインからの変化量は Week 32 まで、EASI-50 を達成した被験者の割合、EASI-90 を達成した被験者の割合、及び BSA に占める AD 病変の割合のベースラインからの変化量は Week 52 まで、おおむね維持されたか又は更に改善した。

- OLE 期間にデュピルマブ投与を開始したプラセボ／デュピルマブ群の結果は、デュピルマブの有効性を更に支持するものであった。OLE 期間において、プラセボ／デュピルマブ群での EASI-75 を達成した被験者の割合は、Week 16 の 18.8%から Week 32 で 50.0%、Week 52 で 56.3%に上昇した。EASI スコアのベースラインからの変化率の平均値は、Week 16 で–24.78%、Week 32 で–52.48%、Week 52 で–53.49%であった。6 歳以上 12 歳未満の被験者におけるかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均のベースラインからの変化率の平均値は、Week 16 で–12.78%、Week 32 で–29.39%であった。IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合は、Week 16 の 9.4%から Week 32 で 31.3%、Week 52 で 43.8%に上昇した。

**安全性の結果：**

デュピルマブの忍容性は良好であり、好ましい安全性プロファイルが示された。安全性の結果は、デュピルマブの AD を対象とした他の試験の結果と一致していた。本治験では、デュピルマブの長期投与による新たな安全性の所見は認められなかった。

- ランダム化投与期間では、TEAE の発現割合（デュピルマブ群：63.3%［19/30 名］、プラセボ群：59.4%［19/32 名］）及び治験薬投与下で発現した SAE の発現割合（デュピルマブ群：3.3%［1/30 名］、プラセボ群：3.1%［1/32 名］）は投与群間で同程度であった。Week 52 までのデュピルマブ曝露期間では、TEAE の発現割合及び治験薬投与下で発現した SAE の発現割合は、全体でそれぞれ 85.5%（53/62 名）及び 3.2%（2/62 名）であった。治験期間中に死亡した被験者はいなかった。治験期間中に TEAE により治験薬投与を中止した被験者はいなかった。
- ランダム化投与期間では、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE の発現割合は、プラセボ群（9.4%［3/32 名］）と比較して、デュピルマブ群（16.7%［5/30 名］）で高かった。デュピルマブ群で 2 名以上に認められた治験薬との因果関係が否定

できない TEAE は、アレルギー性結膜炎（基本語［PT］）（2 名、いずれもデュピルマブ群）であった。Week 52 までのデュピルマブ曝露期間では、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、全体で 25.8%（16/62 名）であった。最も多く報告された治験薬との因果関係が否定できない TEAE はアレルギー性結膜炎（PT）（11.3%［7/62 名］）であった。

- ランダム化投与期間又は Week 52 までのデュピルマブ曝露期間に、治験薬投与下で発現した AESI は認められなかった。
- ランダム化投与期間に、プラセボ群の 1/32 名（3.1%）に重篤な感染症（COVID-19［PT］）が認められた。Week 52 までのデュピルマブ曝露期間では、重度又は重篤な感染症は認められなかった。
- ランダム化投与期間に、デュピルマブ群の 1/30 名（3.3%）に帯状疱疹（PT）が認められた。当該事象は軽度で、治験薬投与中止には至らなかった。Week 52 までのデュピルマブ曝露期間では、帯状疱疹は全体で 2/62 名（3.2%）に認められた。当該事象は軽度で、治験薬との因果関係が否定され、治験期間中に消失した。
- 「結膜炎」（新たに構築した国際医薬用語集［MedDRA］検索式［CMQ］の狭域及び広域検索に基づく）は、ランダム化投与期間にデュピルマブ群では狭域検索で 4/30 名（13.3%）及び広域検索で 5/30 名（16.7%）に認められたが、プラセボ群では認められなかった。Week 52 までのデュピルマブ曝露期間では、「結膜炎」（CMQ の狭域及び広域検索に基づく）は、全体では狭域検索で 10/62 名（16.1%）及び広域検索で 12/62 名（19.4%）に認められた。重度、重篤又は治験薬投与中止に至った事象は認められなかった。
- 注射部位反応（高位語［HLT］）は、ランダム化投与期間にプラセボ群の 1/32 名（3.1%）のみに認められた。Week 52 までのデュピルマブ曝露期間では、注射部位反応（HLT）は全体で 3/62 名（4.8%）に認められた。いずれの事象も軽度であった。重篤又は治験薬投与中止に至った事象は認められなかった。
- 皮膚感染（ヘルペス感染を除く）は、ランダム化投与期間にデュピルマブ群 2/30 名（6.7%）、プラセボ群 2/32 名（6.3%）に認められた。Week 52 までのデュピルマブ曝露期間では、皮膚感染（ヘルペス感染を除く）は、全体で 10/62 名（16.1%）に認められた。重度、重篤又は治験薬投与中止に至った事象は認められなかった。
- ランダム化された 62 名の被験者のうち、プラセボ群の 1 名にランダム化投与期間に COVID-19 関連の TEAE が認められた。当該事象は軽度であったが、入院したために重篤と報告された。当該事象により治験薬投与中止には至らなかった。さらに、Week 52 までのデュピルマブ曝露期間でデュピルマブが投与された被験者 10 名に COVID-19 関連の TEAE が認められた。これらの COVID-19 関連の TEAE はいずれも軽度又は中等度で、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定され、治験期間中に消失した。

**薬物動態の結果：**

- デュピルマブ／デュピルマブ群において、デュピルマブを初回用量として600 mg投与後に300 mg q2w（体重60 kg以上の被験者）、初回用量として400 mg投与後に200 mg q2w（体重30 kg以上60 kg未満の被験者）、300 mg q4w（体重15 kg以上30 kg未満の被験者）又は200 mg q4w（体重5 kg以上15 kg未満の被験者）で投与したとき、血清中機能性デュピルマブのトラフ濃度の平均値は経時的に上昇し、200 mg q4wを除いてWeek 16からWeek 24の間で定常状態に達した。

**バイオマーカーの結果：**

- デュピルマブ群では、プラセボ群と比較して血清中TARC／CCL17濃度の顕著な低下が最初の評価時点であるWeek 4で認められ、TARC濃度の低値はデュピルマブ投与後16週まで持続した。Week 4及びWeek 16におけるTARC濃度のベースラインからの変化率の中央値は、デュピルマブ群でそれぞれ–62.26%及び–54.05%、プラセボ群でそれぞれ9.42%及び0.00%であった。
- ランダム化投与期間を通して、デュピルマブ群で血清中総IgE濃度の持続的かつ顕著な低下が見られたが、プラセボ群では明らかな反応は認められなかった。Week 16にプラセボからデュピルマブに治験薬を切り替えた後は、プラセボ／デュピルマブ群でも血清中総IgE濃度の顕著な低下が見られた。Week 16における血清中総IgE濃度のベースラインからの変化率の中央値は、デュピルマブ群で–57.34%、プラセボ群で–12.04%であった。Week 16より後の血清中総IgE濃度のベースラインからの変化率の中央値は、デュピルマブ／デュピルマブ群ではWeek 32で–78.68%及びWeek 52で–83.22%、プラセボ／デュピルマブ群ではWeek 32で–62.21%及びWeek 52で–69.93%であった。

**免疫原性の結果：**

- ランダム化投与期間において、治験薬投与下で発現したADAは、デュピルマブ群2名（6.7%）、プラセボ群2名（6.3%）に認められた。デュピルマブ群の治験薬投与下で発現したADAはいずれも低抗体価（1,000未満）で判定不能なADA反応であり、プラセボ群の治験薬投与下で発現したADAはいずれも低抗体価で一過性のADA反応であった。中和抗体陽性反応は、これらADA陽性反応を示した被験者のうちデュピルマブ群の1名（3.3%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。デュピルマブ／デュピルマブ群及びプラセボ／デュピルマブ群ともに、Week 16からWeek 32までの期間に新たに治験薬投与下で発現したADAは認められなかった。
- 全体として、治験薬投与下で発現したADAが認められた被験者は少なく、ADAの潜在的な影響に関する意味のある結論を導くことはできなかった。

**結論：**

本治験の結果から、中等症から重症のADを有する生後6か月以上18歳未満の小児の日本人被験者において、デュピルマブ投与により、客観的なADの徴候の重症度及び範囲（EASIスコア及びBSAに

占める AD 病変の割合による評価）、主観的な AD の症状の重症度（そう痒に関する NRS スコア及び POEM スコアによる評価）並びに生活の質（4 歳以上の被験者における CDLQI スコアによる評価）などの AD の様々な指標で実質的な臨床的ベネフィットが、ランダム化投与期間及び OLE 期間にわたって示された。中等症から重症の AD を有する生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児被験者集団において、デュピルマブは忍容性が良好であり、好ましい安全性プロファイルを示した。また、本治験の安全性の結果は、デュピルマブの AD を対象とした他の試験の結果と一致していた。本治験では、デュピルマブの長期投与による新たな安全性の所見は認められなかった。

## 2.2.2 有害事象

安全性解析対象集団における Week 52 までのデュピルマブ曝露期間中の全ての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の集計表をそれぞれ表 5 及び表 6 に示す。

本治験の Week 52 までに死亡例の報告はなかった。Week 52 までの SAE の一覧を Module 5.3.5.4 CTD 2.7.6 Listing 2 [1.1.2]に示す。

表 5 - Week 52 までのデュピルマブ曝露期間中の全ての TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）- 安全性解析対象集団（EFC16823 試験）

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo/Dupilumab<br>(N=32) | Dupilumab/Dupilumab<br>(N=30) | All<br>(N=62) |
|---|---|---|---|
| Any event | 26 (81.3) | 27 (90.0) | 53 (85.5) |
| 感染症および寄生虫症 | 20 (62.5) | 20 (66.7) | 40 (64.5) |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 3 (9.4) | 7 (23.3) | 10 (16.1) |
| 上咽頭炎 | 16 (50.0) | 6 (20.0) | 22 (35.5) |
| 帯状疱疹 | 0 | 2 (6.7) | 2 (3.2) |
| 口腔ヘルペス | 0 | 2 (6.7) | 2 (3.2) |
| 副鼻腔炎 | 0 | 2 (6.7) | 2 (3.2) |
| 気管支炎 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 胃腸炎 | 1 (3.1) | 1 (3.3) | 2 (3.2) |
| 麦粒腫 | 1 (3.1) | 1 (3.3) | 2 (3.2) |
| 膿痂疹 | 1 (3.1) | 1 (3.3) | 2 (3.2) |
| 伝染性軟属腫 | 1 (3.1) | 1 (3.3) | 2 (3.2) |
| 急性中耳炎 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 細菌性副鼻腔炎 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 足部白癬 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 上気道感染 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| ウイルス性発疹 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| ウイルス性上気道感染 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 2 (6.3) | 2 (6.7) | 4 (6.5) |
| 皮膚乳頭腫 | 1 (3.1) | 2 (6.7) | 3 (4.8) |
| アクロコルドン | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo/Dupilumab<br>(N=32) | Dupilumab/Dupilumab<br>(N=30) | All<br>(N=62) |
|---|---|---|---|
| 血液およびリンパ系障害 | 2 (6.3) | 1 (3.3) | 3 (4.8) |
| 好中球減少症 | 1 (3.1) | 1 (3.3) | 2 (3.2) |
| 鉄欠乏性貧血 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 免疫系障害 | 1 (3.1) | 1 (3.3) | 2 (3.2) |
| 乳アレルギー | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 免疫反応 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 精神障害 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 注意欠如・多動性障害 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 神経系障害 | 0 | 5 (16.7) | 5 (8.1) |
| 頭痛 | 0 | 2 (6.7) | 2 (3.2) |
| 失神 | 0 | 2 (6.7) | 2 (3.2) |
| 失神寸前の状態 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 眼障害 | 6 (18.8) | 7 (23.3) | 13 (21.0) |
| アレルギー性結膜炎 | 4 (12.5) | 6 (20.0) | 10 (16.1) |
| 眼瞼炎 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 眼瞼湿疹 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 眼そう痒症 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 耳および迷路障害 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 耳垢分泌過多 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 胃腸障害 | 4 (12.5) | 10 (33.3) | 14 (22.6) |
| 便秘 | 0 | 3 (10.0) | 3 (4.8) |
| 齲歯 | 3 (9.4) | 2 (6.7) | 5 (8.1) |
| 腹部不快感 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 腹部膨満 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| アフタ性潰瘍 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 歯周病 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 末端回腸炎 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 下痢 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 肝胆道系障害 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 脂肪肝 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 8 (25.0) | 3 (10.0) | 11 (17.7) |
| ざ瘡 | 2 (6.3) | 1 (3.3) | 3 (4.8) |
| 紅斑 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 蕁麻疹 | 2 (6.3) | 1 (3.3) | 3 (4.8) |
| 寒冷蕁麻疹 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| アトピー性皮膚炎 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 接触皮膚炎 | 2 (6.3) | 0 | 2 (3.2) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo/Dupilumab<br>(N=32) | Dupilumab/Dupilumab<br>(N=30) | All<br>(N=62) |
|---|---|---|---|
| 湿疹 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2 (6.3) | 4 (13.3) | 6 (9.7) |
| 関節痛 | 1 (3.1) | 2 (6.7) | 3 (4.8) |
| 四肢痛 | 0 | 2 (6.7) | 2 (3.2) |
| 背部痛 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 筋肉痛 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 滑液嚢腫 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 5 (15.6) | 13 (43.3) | 18 (29.0) |
| 発熱 | 4 (12.5) | 8 (26.7) | 12 (19.4) |
| 疲労 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 異常感 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 注射部位反応 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 注射部位腫脹 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 末梢腫脹 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| ワクチン接種部位疼痛 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 注射部位疼痛 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 臨床検査 | 2 (6.3) | 0 | 2 (3.2) |
| 血中尿酸増加 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 好酸球数増加 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 6 (18.8) | 7 (23.3) | 13 (21.0) |
| 足骨折 | 0 | 3 (10.0) | 3 (4.8) |
| 手骨折 | 1 (3.1) | 2 (6.7) | 3 (4.8) |
| 第２度熱傷 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 凍瘡 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 熱中症 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 靭帯捻挫 | 2 (6.3) | 1 (3.3) | 3 (4.8) |
| 処置後発熱 | 1 (3.1) | 1 (3.3) | 2 (3.2) |
| 皮膚裂傷 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 皮下血腫 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 凍傷 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 皮膚擦過傷 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 熱傷 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 創傷 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |

TEAE: Treatment-emergent adverse event, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA/J 25.0
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT in the dupilumab group.
Current data cutoff: [redacted]20[redacted]
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD 2022 03 JPN/REPORT/PGM/m274 ae socpt w52 16823 s t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_w52_16823_s_t_teae_i.rtf (05DEC2022 23:45)

表 6 - Week 52 までのデュピルマブ曝露期間中の治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）- 安全性解析対象集団（EFC16823 試験）

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo/Dupilumab<br>(N=32) | Dupilumab/Dupilumab<br>(N=30) | All<br>(N=62) |
|---|---|---|---|
| Any event | 4 (12.5) | 12 (40.0) | 16 (25.8) |
| 感染症および寄生虫症 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 膿痂疹 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (3.1) | 1 (3.3) | 2 (3.2) |
| 好中球減少症 | 1 (3.1) | 1 (3.3) | 2 (3.2) |
| 神経系障害 | 0 | 2 (6.7) | 2 (3.2) |
| 頭痛 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 失神 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 眼障害 | 3 (9.4) | 4 (13.3) | 7 (11.3) |
| アレルギー性結膜炎 | 3 (9.4) | 4 (13.3) | 7 (11.3) |
| 胃腸障害 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 腹部不快感 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 関節痛 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 3 (10.0) | 3 (4.8) |
| 疲労 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 注射部位腫脹 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 末梢腫脹 | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.6) |
| 臨床検査 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |
| 好酸球数増加 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.6) |

TEAE: Treatment-emergent adverse event, IMP: Investigational medicinal product, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA/J 25.0
n (%) = number and percentage of participants with at least one treatment-emergent treatment-related adverse event
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT in the dupilumab/dupilumab group.
Current data cutoff: [redacted]20[redacted]
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_03_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_socpt_w52_16823_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_w52_16823_s_t_terelae_i.rtf (05DEC2022 23:45)

## 2.2.3 個別症例の詳細

Week 52 までの SAE の個別症例の詳細を Module 5.3.5.1 EFC16823 Second-step analysis CSR [Section 8.3.3.3]に示す。

## 2.3 R668-AD-1526 試験：12 歳以上 18 歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象とした第 3 相試験（Primary analysis CSR、海外試験／評価資料）

Module [5.3.5.1-2]

### 2.3.1 概要

**治験実施計画書の識別コード**：R668-AD-1526

**治験の標題**：

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab Monotherapy in Patients ≥12 to <18 Years of Age, with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis

12 歳以上 18 歳未満の中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象としたデュピルマブ単独療法の有効性及び安全性を検討するランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験

**治験責任医師又は治験調整医師**：[redacted], MD

**治験実施医療機関**：北米（米国及びカナダ）45 施設

**公表文献**：治験総括報告書作成時点で該当なし

**治験期間**：

**最初の被験者の組入れ日**：2017 年 3 月 21 日

**データカットオフ日**：2018 年 4 月 5 日

**開発のフェーズ**：第 3 相

**目的**：

**主要目的**

12 歳以上 18 歳未満の中等症から重症のアトピー性皮膚炎（AD）患者を対象にデュピルマブ単独療法の有効性を検証する。

**副次目的**

12 歳以上 18 歳未満の中等症から重症の AD 患者を対象にデュピルマブ単独療法の安全性を評価する。

**治験方法**：

本治験は、中等症から重症の小児 AD 患者を対象にデュピルマブ単独療法の有効性及び安全性を検討するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。治験対象集団は、12 歳以上 18 歳未満の中等症から重症の AD 患者で、外用薬で効果不十分、又は外用薬の使用が医学的に推奨されない患者（不耐性、その他の重要な副作用又は安全性のリスクなど）とした。約 240 名の AD 患者を以下の投与群のいずれかに 1：1：1 の比でランダム化する計画とした。

- デュピルマブ隔週 1 回（q2w）群：200 mg q2w 投与（体重 60 kg 未満の被験者）又は 300 mg q2w 投与（体重 60 kg 以上の被験者）
- デュピルマブ 4 週毎に 1 回（q4w）群：300 mg q4w 投与（体重による調整なし）
- プラセボ群

本治験は、スクリーニング期間（最長 5 週間）、投与期間（16 週間）及び後観察期間（12 週間：非盲

**治験実施計画書の識別コード：**R668-AD-1526

検延長試験［R668-AD-1434 試験］に移行しなかった被験者のみ実施）の 3 つの期間で構成された。

**被験者数：**

**予定**：240 名

**組入れ**：251 名

**解析**：

最大の解析対象集団（FAS）：251 名

安全性解析対象集団：250 名

**治験対象集団**

外用薬で効果不十分、又は外用薬の使用が医学的に推奨されない（不耐性、その他の重要な副作用又は安全性のリスクなど）12 歳以上 18 歳未満の中等症から重症の AD 患者

**治験治療：**

**被験薬**

**用量／投与経路／スケジュール**

デュピルマブ 175 mg/mL 製剤：デュピルマブ 200 mg（175 mg/mL 溶液 1.14 mL）を投与可能な 1.14 mL の単回使用の針キャップ付きガラス製プレフィルドシリンジ

デュピルマブ 150 mg/mL 製剤：デュピルマブ 300 mg（150 mg/mL 溶液 2.0 mL）を投与可能な 2.25 mL の単回使用の針キャップ付きガラス製プレフィルドシリンジ

デュピルマブ q2w 群では、ベースラインの体重に応じて、以下のとおりデュピルマブ 200 mg 又は 300 mg を q2w で皮下投与した。

- ベースラインの体重が 60 kg 未満の被験者：Day 1 に初回用量として 400 mg を皮下投与し、その後は Week 2 から Week 14 まで 200 mg q2w で皮下投与
- ベースラインの体重が 60 kg 以上の被験者：Day 1 に初回用量として 600 mg を皮下投与し、その後は Week 2 から Week 14 まで 300 mg q2w で皮下投与

デュピルマブ q4w 群では、体重を問わず、以下のとおりデュピルマブを q4w で皮下投与した。

- Day 1 に初回用量として 600 mg を皮下投与し、その後は Week 4 から Week 12 まで 300 mg q4w で皮下投与。盲検性を維持するため、Week 2 から Week 14 までの投与期間中は各デュピルマブ投与間にプラセボを皮下投与し、治験薬の投与頻度をデュピルマブ q2w 群と一致させた。

**プラセボ**

**投与経路／スケジュール**

デュピルマブに対応するプラセボは、タンパク質（有効成分である抗インターロイキン-4 受容体 α サブユニットモノクローナル抗体）を含有しないデュピルマブと同一の剤形で提供された。

プラセボ群では、デュピルマブ q2w 群の投与頻度に合わせて、プラセボを q2w で皮下投与した（Day 1 はプラセボの量を倍にし、デュピルマブの初回用量と一致させた）。盲検性を維持するため、プラセボ群に割り当てられた体重 60 kg 未満の被験者には、1 : 1 の比で、デュピルマブ 200 mg に対応するプラセボ（Day 1 はプラセボの量を倍にし、デュピルマブの初回用量と一致させた）又はデュピルマブ 300 mg に対応するプラセボ（Day 1 はプラセボの量を倍にし、デュピルマブの初回用量と一致させた）のいずれかを投与した。プラセボ群に割り当てられた体重 60 kg 以上の被験者には、デュピルマブ 300 mg に対応するプラセボ（Day 1 はプラセボの量を倍にし、デュピルマブの初回用量と一致させた）を投

**治験実施計画書の識別コード：**R668-AD-1526

与した。

盲検性を維持するため、全ての被験者に Day 1 から Week 14 まで治験薬（デュピルマブ又はプラセボ）を q2w で投与した。デュピルマブ q4w 群では、デュピルマブが投与されない週にはプラセボを投与した。

**基本治療**

全ての被験者は、保湿剤（皮膚軟化剤）の 1 日 2 回以上の塗布をランダム化直前の連続 7 日間以上、及びランダム化以降の治験期間（該当する場合、全 28 週間）を通して継続することとした。

**救済治療**

救済治療として、薬剤投与及び処置のいずれも可能とした。耐え難い AD 症状のコントロールなど、医学的に必要な場合には、治験担当医師の判断で被験者に AD に対する救済治療を実施した。

**評価基準：**

**主要評価項目**

本治験の主要評価項目は、Week 16 で医師による全般評価（IGA）スコアが 0 又は 1（5 段階評価）を達成した被験者の割合とした。

本治験の実施内容は全ての国で同一であったが、欧州連合（EU）の規制当局から 2 つの主要評価項目（co-primary）の設定を求められた。

EU 及び EU 参照国では、以下の 2 つの主要評価項目（co-primary）を設定した。

- Week 16 で Eczema Area and Severity Index（EASI）-75（EASI スコアのベースラインから 75%以上減少）を達成した被験者の割合
- Week 16 で IGA スコアが 0 又は 1（5 段階評価）を達成した被験者の割合

**重要な副次評価項目**

- Week 16 で EASI-75 を達成した被験者の割合（EU 及び EU 参照国では、副次評価項目ではなく 2 つの主要評価項目（co-primary）の 1 つとして設定した）
- ベースラインから Week 16 までの EASI スコアの変化率
- ベースラインから Week 16 までのそう痒数値評価スケール（NRS）スコアの日内最大値の週平均の変化率
- Week 16 でそう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均がベースラインから 3 点以上改善（減少）した被験者の割合
- Week 16 でそう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均がベースラインから 4 点以上改善（減少）した被験者の割合

**手順及び評価：**

AD の重症度を示す IGA スコア、EASI スコア及びそう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均を、有効性の主要評価項目及び重要な副次評価項目とした。

有害事象、身体所見、バイタルサイン、心電図（ECG）及び臨床検査値を安全性の評価項目とした。

**治験実施計画書の識別コード：**R668-AD-1526

**統計手法：**

**主要評価項目の解析**

Week 16 で IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合、及び Week 16 で EASI-75 を達成した被験者の割合について、ランダム化に用いた層別因子（AD の重症度［IGA スコアが 3 又は 4］、体重［60 kg 未満又は 60 kg 以上］）で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。

治験の中止、救済治療の実施又は欠測値の二値の反応変数に対する主要解析での取扱いは以下のとおりとした。

- 被験者が治験を中止した場合、治験中止後の時点では当該被験者を non-responder として取り扱った。
- 有効性に対する救済治療の影響を考慮して、救済治療を実施した場合、救済治療の使用後は当該被験者を non-responder として取り扱った。
- Week 16 のデータが欠測であった場合、Week 16 で当該被験者を non-responder として取り扱った。

二値変数の有効性副次評価項目は、主要評価項目と同様の方法で解析した。

**連続変数の有効性評価項目の解析**

連続変数の有効性評価項目は、主要解析として多重代入（MI）法を用いた共分散分析（ANCOVA）を行った。救済治療を実施した場合、Week 16 までの救済治療の使用後の被験者の有効性データを欠測値として取り扱い、次に MI 法を用いてその欠測値を補完した。FAS における欠測値は SAS による MI 法を用いて 40 回補完した 40 個の完全データを作成し、以下に示す 2 段階の解析を実施した。

- Step 1：SAS の MI プロシジャの Markov Chain Monte Carlo 法により、単調な欠測パターンのデータを作成した。単調な欠測パターンとは、被験者の変数データがある時点で欠測となった場合、当該被験者についてその時点以降の同じ変数の値も欠測していることを意味する。
- Step 2：単調な欠測パターンに対する後続の時点の欠測値は、投与群、ランダム化に用いた層別因子（AD の重症度、年齢）及び関連するベースラインなどの共変量で調整した回帰モデルを用いて補完した。

40 個の完全データのそれぞれを用いて Week 16 時点のデータを、投与群、ランダム化に用いた層別因子（AD の重症度、年齢）及び関連するベースラインを含めた ANCOVA モデルを用いて解析し、SAS の MIANALYZE プロシジャにより、Rubin’s formula を用いて 40 個の解析結果を統合することで妥当な統計的推定を行った。

多重性の検討

多重性を調整するため、階層検定手順を用いて、デュピルマブの 2 つの投与群とプラセボ群間の主要評価項目及び副次評価項目に対する全体の第一種の過誤を 0.05 に制御した。

**安全性の解析**

安全性の解析は、安全性解析対象集団に基づいて実施した。安全性データは記述統計を用いて解析した。

**要約：**

**被験者の内訳**

合計 251 名の被験者を 3 つの投与群のいずれかに 1：1：1 の比でランダム化し、デュピルマブ q2w 群に 82 名（200 mg q2w 群：43 名、300 mg q2w 群：39 名）、デュピルマブ q4w 群に 84 名、プラセボ群

**治験実施計画書の識別コード：**R668-AD-1526

に 85 名を組み入れた。人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性について、投与群間で均衡していた。201 名は非盲検延長試験（R668-AD-1434 試験）に移行した。

**有効性の結果**

本治験では、主要評価項目（IGA スコアが 0 又は 1、EU 及び EU 参照国では 2 つの主要評価項目［co-primary：IGA スコアが 0 又は 1、EASI-75］）についてプラセボに対するデュピルマブの優越性が示された。Week 16 で IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合は、デュピルマブ q2w 群で 24.4%、デュピルマブ q4w 群で 17.9%、プラセボ群で 2.4%であった。Week 16 で EASI-75 を達成した被験者の割合は、デュピルマブ q2w 群で 41.5%、デュピルマブ q4w 群で 38.1%、プラセボ群で 8.2%であった。

重要な副次評価項目（EASI スコアのベースラインからの平均変化率、そう痒 NRS スコアのベースラインからの平均変化率、そう痒 NRS スコアがベースラインから 3 点以上改善した被験者の割合、そう痒 NRS スコアが ベースラインから 4 点以上改善した被験者の割合）についても、Week 16 でプラセボに対するデュピルマブの優越性が示された。プラセボに対するデュピルマブの優越性は、32 番目の有効性評価項目まで示されたが、33 番目の評価項目（デュピルマブ q2w 群に関する Week 16 での病院における不安と抑うつに関する質問票スコアのベースラインからの変化量）で階層検定手順は終了した。全体として、デュピルマブの有効性に q2w 群と q4w 群で大きな差異は認められなかったが、q4w 群と比較して q2w 群は主要評価項目及び重要な副次評価項目の大部分で数値的に優れていた。思春期（12 歳以上 18 歳未満）の被験者におけるプラセボとの比較によるデュピルマブ q2w 投与の効果の大きさは、成人で認められた結果と同程度であった。

**安全性の結果**

16 週間の投与期間中、デュピルマブの忍容性は概して良好であり、許容可能な安全性プロファイルを示した。思春期（12 歳以上 18 歳未満）の被験者集団で新たな安全性シグナルは同定されなかった。

本治験で死亡した被験者はいなかった。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）が認められた被験者の割合は、投与群間で同程度であった。デュピルマブの 2 つの投与群のいずれでも重篤な有害事象（SAE）は認められなかった。プラセボ群で SAE（虫垂炎）が 1 件発現した。治験期間中、治験薬投与中止に至った TEAE が、プラセボ群の 1 名で発現した。器官別大分類の「感染症および寄生虫症」の発現割合は全ての投与群間で同程度であり、デュピルマブ投与によって感染症の発現割合が上昇することはなかった。結膜炎の発現割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で高く、デュピルマブの 2 つの投与群間で同程度であった。いずれの結膜炎も重度又は重篤と判断されず、当該事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。注射部位反応（高位語）の発現割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で高く、q4w で投与された被験者と比較して q2w で投与された被験者で発現割合が高かった。重度の注射部位反応は認められなかった。デュピルマブ投与に伴ってアナフィラキシー反応などの全身性過敏症は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導 ECG 所見又は身体所見について、投与群間で臨床的に意味のある変化又は違いは認められなかった。

**結論：**

本治験では中等症から重症の AD 患者が組み入れられ、この患者集団はベースラインの疾患重症度が高く、併存するアレルギー性疾患を有し、全身性ステロイド薬又は全身性非ステロイド性免疫抑制薬の前治療歴を有する被験者が多かった。アンメットメディカルニーズが高いこの患者集団に対して、デュピルマブの 2 つの投与群は、プラセボ群と比較して、AD の重症度を総合的に評価する様々な医師報告アウトカム及び患者報告アウトカムで臨床的に意味のある統計的に有意な改善を示した。複数の感度分析で確認されたように、本治験では様々な部分集団で一貫した頑健な有効性が示された。

検討したデュピルマブの 2 つの投与群では、q4w 群と比較して、q2w 群で主要評価項目及び重要な副次評価項目を達成した被験者の割合が高く、良好な疾患管理を達成した被験者が多かった。思春期（12 歳以上 18 歳未満）の被験者におけるプラセボとの比較によるデュピルマブ q2w 投与の効果の大きさ

**治験実施計画書の識別コード：**R668-AD-1526

は、IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合を除き、全ての主要評価項目及び重要な副次評価項目について、本治験の q2w 群に相当するデュピルマブ用量を成人に投与したときと比較して、数値的に高いか又は同程度であった。この結果と一致し、定常状態での血清中トラフ値は、q4w 群と比較して q2w 群で約 3 倍高かった。主要評価項目（IGA スコアが 0 又は 1、EU 及び EU 参照国では 2 つの主要評価項目［co-primary：IGA スコアが 0 又は 1、EASI-75］）について、良好な曝露－反応関係が示された。デュピルマブはいずれの用量でも概して忍容性が良好であり、注射部位反応以外では用量に依存した有害事象は認められず、優れた安全性プロファイルを示した。注射部位反応の重症度は概して軽度であり、重度又は重篤と判断された事象は認められなかった。以上より、成人での結果と同様に、12 歳以上 18 歳未満の思春期患者では、デュピルマブ q4w 群と比較してデュピルマブ q2w 群で良好な有効性及びベネフィット・リスクプロファイルが示された。

## 2.3.2 有害事象

安全性解析対象集団における 16 週間の投与期間中の全ての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の集計表を、それぞれ表 7 及び表 8 に示す。

本治験中に死亡例の報告はなかった。SAE の一覧を Module 5.3.5.4 CTD 2.7.6 Listing [1.2.2]に示す。

**表 7 - 16 週間の投与期間中の全ての TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）- 安全性解析対象集団（R668-AD-1526 試験）**

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo (N=85) | Dupilumab 300 mg Q4W (N=83) | Dupilumab 200 mg or 300 mg Q2W (N=82) | Combined (N=165) |
|---|---|---|---|---|
| Any event | 59 (69.4) | 53 (63.9) | 59 (72.0) | 112 (67.9) |
| 感染症および寄生虫症 | 37 (43.5) | 38 (45.8) | 34 (41.5) | 72 (43.6) |
| 上気道感染 | 15 (17.6) | 6 (7.2) | 10 (12.2) | 16 (9.7) |
| 上咽頭炎 | 4 (4.7) | 9 (10.8) | 3 (3.7) | 12 (7.3) |
| 結膜炎 | 1 (1.2) | 3 (3.6) | 4 (4.9) | 7 (4.2) |
| レンサ球菌性咽頭炎 | 0 | 4 (4.8) | 2 (2.4) | 6 (3.6) |
| 膿痂疹 | 4 (4.7) | 3 (3.6) | 2 (2.4) | 5 (3.0) |
| ウイルス性上気道感染 | 1 (1.2) | 3 (3.6) | 2 (2.4) | 5 (3.0) |
| 単純ヘルペス | 1 (1.2) | 4 (4.8) | 0 | 4 (2.4) |
| ウイルス性結膜炎 | 0 | 2 (2.4) | 1 (1.2) | 3 (1.8) |
| 毛包炎 | 2 (2.4) | 1 (1.2) | 2 (2.4) | 3 (1.8) |
| ウイルス性胃腸炎 | 1 (1.2) | 0 | 3 (3.7) | 3 (1.8) |
| インフルエンザ | 4 (4.7) | 0 | 3 (3.7) | 3 (1.8) |
| 気管支炎 | 0 | 0 | 2 (2.4) | 2 (1.2) |
| 細菌性結膜炎 | 0 | 2 (2.4) | 0 | 2 (1.2) |
| せつ | 1 (1.2) | 1 (1.2) | 1 (1.2) | 2 (1.2) |
| 胃腸炎 | 1 (1.2) | 1 (1.2) | 1 (1.2) | 2 (1.2) |
| シラミ寄生 | 1 (1.2) | 1 (1.2) | 1 (1.2) | 2 (1.2) |
| 口腔ヘルペス | 1 (1.2) | 1 (1.2) | 1 (1.2) | 2 (1.2) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo (N=85) | Dupilumab 300 mg Q4W (N=83) | Dupilumab 200 mg or 300 mg Q2W (N=82) | Combined (N=165) |
|---|---|---|---|---|
| 咽頭炎 | 0 | 1 (1.2) | 1 (1.2) | 2 (1.2) |
| 細菌性副鼻腔炎 | 0 | 0 | 2 (2.4) | 2 (1.2) |
| 尿路感染 | 0 | 1 (1.2) | 1 (1.2) | 2 (1.2) |
| ウイルス性尿路感染 | 0 | 2 (2.4) | 0 | 2 (1.2) |
| 感染性皮膚炎 | 1 (1.2) | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| ウイルス性消化管感染 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| ウイルス性角膜炎 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| 伝染性軟属腫 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| 中耳炎 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| 急性中耳炎 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| 処置後感染 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| 術後創感染 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| 鼻炎 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| ライノウイルス感染 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| 副鼻腔炎 | 1 (1.2) | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| 皮膚細菌感染 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| 皮膚感染 | 2 (2.4) | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| ブドウ球菌感染 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| ブドウ球菌皮膚感染 | 1 (1.2) | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| ウイルス感染 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| 外陰腟真菌感染 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| 虫垂炎 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| 耳感染 | 3 (3.5) | 0 | 0 | 0 |
| ヘルペス性状湿疹 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| 膿痂疹性湿疹 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| 爪囲炎 | 3 (3.5) | 0 | 0 | 0 |
| ブドウ球菌性膿痂疹 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| 白癬性肉芽腫 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 3 (3.5) | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| リンパ節症 | 1 (1.2) | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| 貧血 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| リンパ節炎 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| 免疫系障害 | 2 (2.4) | 1 (1.2) | 1 (1.2) | 2 (1.2) |
| 薬物過敏症 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| 食物アレルギー | 2 (2.4) | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| 代謝および栄養障害 | 1 (1.2) | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| 高尿酸血症 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| 高トリグリセリド血症 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| 精神障害 | 1 (1.2) | 1 (1.2) | 2 (2.4) | 3 (1.8) |
| 不安 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=85) | Dupilumab<br>300 mg Q4W<br>(N=83) | Dupilumab<br>200 mg or 300 mg Q2W<br>(N=82) | Combined<br>(N=165) |
|---|---|---|---|---|
| 注意欠陥多動性障害 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| うつ病 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| 自殺念慮 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| 不眠症 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 11 (12.9) | 7 (8.4) | 12 (14.6) | 19 (11.5) |
| 頭痛 | 9 (10.6) | 4 (4.8) | 9 (11.0) | 13 (7.9) |
| 片頭痛 | 1 (1.2) | 2 (2.4) | 1 (1.2) | 3 (1.8) |
| 錯感覚 | 1 (1.2) | 1 (1.2) | 1 (1.2) | 2 (1.2) |
| 傾眠 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| 失神 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| 手根管症候群 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| 失神寸前の状態 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| 眼障害 | 7 (8.2) | 6 (7.2) | 6 (7.3) | 12 (7.3) |
| アレルギー性結膜炎 | 3 (3.5) | 4 (4.8) | 3 (3.7) | 7 (4.2) |
| 眼脂 | 0 | 1 (1.2) | 1 (1.2) | 2 (1.2) |
| 眼乾燥 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| 眼のアレルギー | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| 眼刺激 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| 流涙増加 | 1 (1.2) | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| 羞明 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| 霧視 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| アレルギー性眼瞼炎 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| 眼瞼浮腫 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| 眼充血 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| 耳および迷路障害 | 0 | 0 | 2 (2.4) | 2 (1.2) |
| 耳管機能障害 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| 聴力低下 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| 回転性めまい | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 13 (15.3) | 9 (10.8) | 6 (7.3) | 15 (9.1) |
| 口腔咽頭痛 | 1 (1.2) | 3 (3.6) | 2 (2.4) | 5 (3.0) |
| 喘息 | 2 (2.4) | 1 (1.2) | 2 (2.4) | 3 (1.8) |
| 咳嗽 | 4 (4.7) | 2 (2.4) | 1 (1.2) | 3 (1.8) |
| 鼻閉 | 4 (4.7) | 1 (1.2) | 2 (2.4) | 3 (1.8) |
| 呼吸困難 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| 咽頭異常感覚 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| 鼻漏 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| 副鼻腔うっ血 | 2 (2.4) | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| 咽喉刺激感 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| 上気道うっ血 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| 運動誘発喘息 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=85) | Dupilumab<br>300 mg Q4W<br>(N=83) | Dupilumab<br>200 mg or 300 mg Q2W<br>(N=82) | Combined<br>(N=165) |
|---|---|---|---|---|
| 鼻出血 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| くしゃみ | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 4 (4.7) | 7 (8.4) | 6 (7.3) | 13 (7.9) |
| 悪心 | 1 (1.2) | 2 (2.4) | 2 (2.4) | 4 (2.4) |
| 上腹部痛 | 1 (1.2) | 1 (1.2) | 2 (2.4) | 3 (1.8) |
| 腹部不快感 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| セリアック病 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| 下痢 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| 消化不良 | 1 (1.2) | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| 口腔内痛 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| 地図状舌 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| 歯痛 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| 嘔吐 | 2 (2.4) | 0 | 0 | 0 |
| 肝胆道系障害 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| 胆道仙痛 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 26 (30.6) | 20 (24.1) | 22 (26.8) | 42 (25.5) |
| アトピー性皮膚炎 | 21 (24.7) | 15 (18.1) | 15 (18.3) | 30 (18.2) |
| 蕁麻疹 | 4 (4.7) | 2 (2.4) | 4 (4.9) | 6 (3.6) |
| 発疹 | 0 | 2 (2.4) | 1 (1.2) | 3 (1.8) |
| ざ瘡 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| 頭部粃糠疹 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| アレルギー性皮膚炎 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| 接触皮膚炎 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| 湿疹 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| 紅斑 | 1 (1.2) | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| 汗疹 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| そう痒症 | 2 (2.4) | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| 痂皮 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| 皮膚灼熱感 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| 皮膚剥脱 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| 皮膚嚢腫 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| 全身性皮疹 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚刺激 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚線条 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 4 (4.7) | 3 (3.6) | 2 (2.4) | 5 (3.0) |
| 四肢痛 | 2 (2.4) | 2 (2.4) | 1 (1.2) | 3 (1.8) |
| 関節痛 | 0 | 1 (1.2) | 1 (1.2) | 2 (1.2) |
| 筋痙縮 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| 筋力低下 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| 膝蓋大腿関節痛症候群 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=85) | Dupilumab<br>300 mg Q4W<br>(N=83) | Dupilumab<br>200 mg or 300 mg Q2W<br>(N=82) | Dupilumab<br>Combined<br>(N=165) |
|---|---|---|---|---|
| 腎および尿路障害 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| 蛋白尿 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素欠損症 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 6 (7.1) | 9 (10.8) | 10 (12.2) | 19 (11.5) |
| 注射部位疼痛 | 1 (1.2) | 1 (1.2) | 3 (3.7) | 4 (2.4) |
| 注射部位腫脹 | 1 (1.2) | 1 (1.2) | 3 (3.7) | 4 (2.4) |
| 注射部位そう痒感 | 2 (2.4) | 1 (1.2) | 2 (2.4) | 3 (1.8) |
| 倦怠感 | 0 | 3 (3.6) | 0 | 3 (1.8) |
| 疲労 | 0 | 0 | 2 (2.4) | 2 (1.2) |
| 注射部位紅斑 | 1 (1.2) | 0 | 2 (2.4) | 2 (1.2) |
| 注射部位熱感 | 0 | 0 | 2 (2.4) | 2 (1.2) |
| 発熱 | 3 (3.5) | 1 (1.2) | 1 (1.2) | 2 (1.2) |
| 注射部位腫瘤 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| 注射部位結節 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| 注射部位反応 | 1 (1.2) | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| 注射部位蕁麻疹 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| 小結節 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| 疼痛 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| 臨床検査 | 2 (2.4) | 3 (3.6) | 2 (2.4) | 5 (3.0) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 (1.2) | 2 (2.4) | 1 (1.2) | 3 (1.8) |
| 好酸球数増加 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| トランスアミナーゼ上昇 | 1 (1.2) | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| 肝機能検査値上昇 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 2 (2.4) | 3 (3.6) | 9 (11.0) | 12 (7.3) |
| 靭帯捻挫 | 0 | 0 | 2 (2.4) | 2 (1.2) |
| 処置による疼痛 | 0 | 0 | 2 (2.4) | 2 (1.2) |
| サンバーン | 0 | 1 (1.2) | 1 (1.2) | 2 (1.2) |
| 粉砕骨折 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| 脳振盪 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| 顔面骨骨折 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| 転倒 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| 足骨折 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| 顎の骨折 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| 関節脱臼 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| 皮膚擦過傷 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| 四肢損傷 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| 移植不全 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=85) | Dupilumab<br>300 mg Q4W<br>(N=83) | Dupilumab<br>200 mg or 300 mg Q2W<br>(N=82) | Dupilumab<br>Combined<br>(N=165) |
|---|---|---|---|---|

TEAE: Treatment-emergent adverse event, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC: System organ class, PT: Preferred term, q2w: Every 2 weeks, q4w: Every 4 weeks
MedDRA/J 20.1
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT in the combined dupilumab group.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_03_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_socpt_w16_1526_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_w16_1526_s_t_teae_i.rtf (03AUG2022 1:44)

表 8 - 16 週間の投与期間中の治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）- 安全性解析対象集団（R668-AD-1526 試験）

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo<br>(N=85) | Dupilumab<br>300 mg Q4W<br>(N=83) | Dupilumab<br>200 mg or 300 mg Q2W<br>(N=82) | Dupilumab<br>Combined<br>(N=165) |
|---|---|---|---|---|
| Any event | 13 (15.3) | 12 (14.5) | 18 (22.0) | 30 (18.2) |
| 感染症および寄生虫症 | 4 (4.7) | 6 (7.2) | 7 (8.5) | 13 (7.9) |
| 結膜炎 | 0 | 1 (1.2) | 3 (3.7) | 4 (2.4) |
| ウイルス性結膜炎 | 0 | 1 (1.2) | 1 (1.2) | 2 (1.2) |
| 単純ヘルペス | 0 | 2 (2.4) | 0 | 2 (1.2) |
| 上気道感染 | 2 (2.4) | 0 | 2 (2.4) | 2 (1.2) |
| 細菌性結膜炎 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| ウイルス性角膜炎 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| レンサ球菌性咽頭炎 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| 皮膚細菌感染 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| 皮膚感染 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| ウイルス性上気道感染 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| 上咽頭炎 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| 副鼻腔炎 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| ブドウ球菌性膿痂疹 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 1 (1.2) | 1 (1.2) | 1 (1.2) | 2 (1.2) |
| 錯感覚 | 0 | 1 (1.2) | 1 (1.2) | 2 (1.2) |
| 頭痛 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| 眼障害 | 2 (2.4) | 3 (3.6) | 3 (3.7) | 6 (3.6) |
| アレルギー性結膜炎 | 2 (2.4) | 3 (3.6) | 3 (3.7) | 6 (3.6) |
| 眼脂 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| 喘息 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 (2.4) | 1 (1.2) | 4 (4.9) | 5 (3.0) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo (N=85) | Dupilumab<br>300 mg Q4W (N=83) | Dupilumab<br>200 mg or 300 mg Q2W (N=82) | Dupilumab<br>Combined (N=165) |
|---|---|---|---|---|
| 頭部粃糠疹 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| アレルギー性皮膚炎 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| アトピー性皮膚炎 | 1 (1.2) | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| 発疹 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| 蕁麻疹 | 1 (1.2) | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 4 (4.7) | 3 (3.6) | 8 (9.8) | 11 (6.7) |
| 注射部位疼痛 | 1 (1.2) | 0 | 3 (3.7) | 3 (1.8) |
| 注射部位腫脹 | 1 (1.2) | 0 | 3 (3.7) | 3 (1.8) |
| 注射部位紅斑 | 1 (1.2) | 0 | 2 (2.4) | 2 (1.2) |
| 注射部位そう痒感 | 2 (2.4) | 0 | 2 (2.4) | 2 (1.2) |
| 注射部位熱感 | 0 | 0 | 2 (2.4) | 2 (1.2) |
| 疲労 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| 注射部位腫瘤 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| 注射部位結節 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| 注射部位反応 | 1 (1.2) | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| 注射部位蕁麻疹 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| 発熱 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 |

TEAE: Treatment-emergent adverse event, IMP: Investigational medicinal product, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC: System organ class, PT: Preferred term, q2w: Every 2 weeks, q4w: Every 4 weeks
MedDRA/J 20.1
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE related to IMP
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT in the combined dupilumab group.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_03_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_socpt_w16_1526_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_w16_1526_s_t_terelae_i.rtf (03AUG2022 1:44)

## 2.3.3 個別症例の詳細

SAE の個別症例の詳細を Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR [Section 16]に示す。

## 2.4 R668-AD-1652 試験：6 歳以上 12 歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象とした第 3 相試験（Primary analysis CSR、海外試験／評価資料）

Module [5.3.5.1-3]

### 2.4.1 概要

**治験実施計画書の識別コード**：R668-AD-1652

**治験の標題**：

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab Administered Concomitantly with Topical Corticosteroids in Patients, ≥6 Years to <12 Years Of Age, with Severe Atopic Dermatitis

6 歳以上 12 歳未満の重症アトピー性皮膚炎患者を対象とした外用ステロイド薬併用下でデュピルマブを投与したときの有効性及び安全性を検討するランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験

**治験責任医師又は治験調整医師**：[redacted], MD

**治験実施医療機関**：6 か国（北米［米国及びカナダ］、欧州連合［EU：ポーランド、ドイツ、英国及びチェコ］）の 57 施設

**公表文献**：治験総括報告書作成時点で該当なし

**治験期間**：

**最初の被験者の組入れ日**：2017 年 11 月 17 日

**データカットオフ日**：2019 年 6 月 28 日

**開発のフェーズ**：第 3 相

**目的**：

**主要目的**

6 歳以上 12 歳未満の重症アトピー性皮膚炎（AD）患者を対象に外用ステロイド薬（TCS）併用下でデュピルマブを投与したときの有効性を検証する。

**副次目的**

6 歳以上 12 歳未満の重症 AD 患者を対象に TCS 併用下でデュピルマブを投与したときの安全性を評価する。

**治験方法**：

本治験は、TCS 併用下で治験薬（デュピルマブ又はプラセボ）を投与するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。

ベースライン（Day 1）まで継続して適格性基準を満たした患者を対象に Day 1／ベースライン評価を実施し、ベースラインの体重（30 kg 未満、30 kg 以上）及び地域（北米、欧州）で層別した上で、以下のいずれかの投与群に 1：1：1 の比でランダム化した。

- デュピルマブ隔週 1 回（q2w）＋TCS 群
  - ベースラインの体重が 30 kg 未満の被験者：Day 1 に初回用量としてデュピルマブ 200 mg を皮下投与し、その後は Week 2 から Week 14 までデュピルマブ 100 mg を q2w で皮下投与

**治験実施計画書の識別コード：**R668-AD-1652

- ベースラインの体重が 30 kg 以上の被験者：Day 1 に初回用量としてデュピルマブ 400 mg を皮下投与し、その後は Week 2 から Week 14 までデュピルマブ 200 mg を q2w で皮下投与

- デュピルマブ 4 週毎に 1 回（q4w）＋TCS 群
  - 体重を問わず、全ての被験者に対して Day 1 に初回用量としてデュピルマブ 600 mg を皮下投与し、その後は Week 4 から Week 12 までデュピルマブ 300 mg を q4w で皮下投与

- プラセボ＋TCS 群
  - ベースラインの体重が 30 kg 未満の被験者：デュピルマブ 100 mg に対応するプラセボの q2w 皮下投与（Day 1 はプラセボの量を倍にし、デュピルマブの初回用量と一致させた）又はデュピルマブ 300 mg に対応するプラセボの q4w 皮下投与（Day 1 はプラセボの量を倍にし、デュピルマブの初回用量と一致させた）のいずれかに 1：1 の比で割り当てた。
  - ベースラインの体重が 30 kg 以上の被験者：デュピルマブ 200 mg に対応するプラセボの q2w 皮下投与（Day 1 はプラセボの量を倍にし、デュピルマブの初回用量と一致させた）又はデュピルマブ 300 mg に対応するプラセボの q4w 皮下投与（Day 1 はプラセボの量を倍にし、デュピルマブの初回用量と一致させた）のいずれかに 1：1 の比で割り当てた。

本治験は、スクリーニング期間（最長 9 週間）、TCS 標準化期間（2 週間）、投与期間（16 週間）及び後観察期間（12 週間：非盲検延長試験［R668-AD-1434 試験］に移行しなかった被験者のみ実施）で構成された。

**被験者数：**

**予定**：330 名

**組入れ**：367 名

**解析**：

最大の解析対象集団（FAS）：367 名

modified FAS（mFAS）：299 名

安全性解析対象集団：362 名

**治験対象集団**

スクリーニング時の年齢が 6 歳以上 12 歳未満で、AD に対する外用薬で効果不十分な重症 AD 患者

**治験治療：**

**被験薬**

**用量／投与経路／スケジュール**

デュピルマブ 175 mg/mL 製剤：デュピルマブ 200 mg（175 mg/mL 溶液 1.14 mL）を投与可能な 1.14 mL の単回使用の針キャップ付きガラス製プレフィルドシリンジ

デュピルマブ 150 mg/mL 製剤：デュピルマブ 300 mg（150 mg/mL 溶液 2.0 mL）を投与可能な 2.25 mL の単回使用の針キャップ付きガラス製プレフィルドシリンジ

デュピルマブ 150 mg/mL 製剤：デュピルマブ 100 mg（150 mg/mL 溶液 0.7 mL）を投与可能な 0.7 mL の単回使用の針キャップ付きガラス製プレフィルドシリンジ

デュピルマブは q2w 又は q4w で皮下投与した。

**治験実施計画書の識別コード：**R668-AD-1652

**プラセボ**

**用量／投与経路／スケジュール**

デュピルマブに対応するプラセボは、タンパク質（有効成分である抗インターロイキン-4 受容体 α サブユニットモノクローナル抗体）を含有しないデュピルマブと同一の剤形で提供された。本治験では、以下の 3 種類の対応するプラセボ製剤を用いた。

- デュピルマブ 300 mg に対応するプラセボ 2 mL 製剤
- デュピルマブ 200 mg に対応するプラセボ 1.14 mL 製剤
- デュピルマブ 100 mg に対応するプラセボ 0.7 mL 製剤

プラセボは q2w 又は q4w で皮下投与した。

**基本治療**

**用量／投与経路／スケジュール**

全ての被験者は、保湿剤（皮膚軟化剤）の 1 日 2 回以上の塗布をランダム化直前の連続 7 日間以上、及びランダム化以降の治験期間（該当する場合、全 28 週間）を通して継続することとした。また、被験者がスクリーニング来院前に保湿剤の塗布を開始した場合、当該被験者は同じ保湿剤を継続して一定用量で使用できることとした。

Day −14 以降は、全ての被験者に対して、治験実施計画書で規定した基準に従って標準的な用法・用量で TCS 投与を開始した。

**救済治療**

**用量／投与経路／スケジュール**

治験期間中、被験者は AD に対する救済治療を受けることが可能であった。治験担当医師は、救済治療開始前に医師による全般評価（IGA）を実施し、IGA スコアが 4 又は耐え難い症状がある被験者に対してのみ救済治療を開始した。可能な場合、治験担当医師はまず high potency TCS などの外用薬の使用を検討し、7 日間以上の外用薬使用後に十分な改善が得られなかった被験者に対してのみ、全身性薬剤の使用を考慮することが推奨された。

**評価基準：**

**主要評価項目**

- Week 16 で IGA スコアが 0 又は 1（5 段階評価）を達成した被験者の割合

**2 つの主要評価項目（co-primary）（EU 及び EU 参照国）**

- Week 16 で Eczema Area and Severity Index（EASI）-75（EASI スコアのベースラインから 75% 以上減少）を達成した被験者の割合
- Week 16 で IGA スコアが 0 又は 1（5 段階評価）を達成した被験者の割合

**副次評価項目**

**重要な副次評価項目**

- Week 16 で EASI-75 を達成した被験者の割合（EU 及び EU 参照国では、副次評価項目ではなく 2 つの主要評価項目（co-primary）の 1 つとして設定した）
- ベースラインから Week 16 までの EASI スコアの変化率
- ベースラインから Week 16 までのかゆみ数値評価スケール（NRS）スコアの日内最悪値の週平

**治験実施計画書の識別コード：**R668-AD-1652

均の変化率

**その他の副次評価項目**

- ベースラインから Week 16 までのかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の変化量
- Week 16 で EASI-50（EASI スコアのベースラインから 50%以上減少）を達成した被験者の割合
- Week 16 で EASI-90（EASI スコアのベースラインから 90%以上減少）を達成した被験者の割合
- ベースラインから Week 16 までの体表面積（BSA）に占める AD 病変の割合の変化量
- ベースラインから Week 16 までの SCORing Atopic Dermatitis（SCORAD）スコアの変化率
- Week 16 でかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均がベースラインから 4 点以上改善（減少）した被験者の割合
- Week 16 でかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均がベースラインから 3 点以上改善（減少）した被験者の割合
- 16 週間の投与期間中のそう痒に対する効果発現（かゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均がベースラインから 4 点以上減少）までの時間
- 16 週間の投与期間中のそう痒に対する効果発現（かゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均がベースラインから 3 点以上減少）までの時間
- ベースラインから Week 16 までの Children’s Dermatology Life Quality Index（CDLQI）スコアの変化量
- ベースラインから Week 16 までの患者自身による湿疹評価（POEM）スコアの変化量
- ベースラインから Week 16 までの Dermatitis Family Index（DFI）スコアの変化量
- ベースラインから Week 16 までの Patient-Reported Outcomes Measurement Information System（PROMIS）pediatric anxiety short form scale スコアの変化量
- ベースラインから Week 16 までの PROMIS pediatric depressive symptoms short form scale スコアの変化量
- AD に対する外用薬の使用－ベースラインから Week 16 までの TCS 無投与日数の割合
- ベースラインから Week 16 までの low 又は medium potency TCS の週平均使用量（g）
- ベースラインから Week 16 までの high potency TCS の週平均使用量（g）
- Week 16 までの皮膚感染の治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）（ヘルペス感染を除く）の発現割合
- Week 16 までの治験薬投与下で発現した重篤な有害事象（SAE）の発現割合

**手順及び評価：**

患者報告による評価（最悪のかゆみ NRS、Patient Global Impression of Disease、Patient Global Impression of Change、CDLQI、POEM、DFI、PROMIS pediatric anxiety short form scale 及び PROMIS pediatric depressive symptoms short form scale、並びに Faces Pain Scale）及び医師報告による評価（BSA に占める AD 病変の割合、SCORAD、Global Individual Signs Score、EASI［AD の程度及び重症度の指標］及び IGA［全

**治験実施計画書の識別コード：**R668-AD-1652

般的な AD の重症度の評価］）を用いて、治験期間中の規定来院時に有効性を評価した。

バイタルサイン、身体所見、臨床検査値、12 誘導心電図（ECG）及び臨床評価により安全性を評価した。被験者に対して、同意取得／アセント取得時点から最終来院までに発現した全ての有害事象をモニタリングするよう指示した。

薬物動態（PK）評価、抗デュピルマブ抗体（ADA）測定、安全性評価のための臨床検査及びバイオマーカー測定用の血液検体を採取した。

**統計手法：**

計画された統計手法及び被験者数の決定については、統計解析計画書の最終版に記載されている（Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR [Appendix 1.9.1]）。

**要約：**

**被験者の内訳**

合計 367 名の被験者を、16 週間投与のデュピルマブ q2w＋TCS 群（122 名）、デュピルマブ q4w＋TCS 群（122 名）又はプラセボ＋TCS 群（123 名）のいずれかに 1：1：1 の比でランダム化した。ランダム化された被験者のうち、5 名（デュピルマブ q2w＋TCS 群：1 名、デュピルマブ q4w＋TCS 群：2 名、プラセボ＋TCS 群：2 名）は治験薬を投与されなかった。

**有効性の結果**

主要評価項目（IGA スコアが 0 又は 1、EU 及び EU 参照国では 2 つの主要評価項目［co-primary：IGA スコアが 0 又は 1、EASI-75］）について、プラセボ＋TCS 群に対するデュピルマブ（100/200 mg q2w 及び 300 mg q4w）＋TCS 群の優越性が示された。FAS における Week 16 で IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合は、プラセボ＋TCS 群で 11.4%に対して、デュピルマブ q2w＋TCS 群で 29.5%（$p = 0.0004$）、デュピルマブ q4w＋TCS 群で 32.8%（$p < 0.0001$）であった。Week 16 で EASI-75 を達成した被験者の割合は、プラセボ＋TCS 群で 26.8%に対して、デュピルマブ q2w＋TCS 群で 67.2%（$p < 0.0001$）、デュピルマブ q4w＋TCS 群で 69.7%（$p < 0.0001$）であった。

Week 16 で重要な副次評価項目（EASI スコアのベースラインからの平均変化率、及びかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均のベースラインからの変化率）及び階層検定手順に含まれているその他の副次評価項目（EASI-50 を達成した被験者の割合、EASI-90 を達成した被験者の割合、かゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均がベースラインから 3 点又は 4 点以上改善［減少］した被験者の割合、POEM スコアのベースラインからの平均変化量、CDLQI スコアのベースラインからの平均変化量、及び SCORAD スコアのベースラインからの平均変化率）についても、プラセボ＋TCS 群に対するデュピルマブ（100/200 mg q2w 及び 300 mg q4w）＋TCS 群の優越性が示された。FAS でのこれらの解析における p 値（プラセボ群と各デュピルマブ群との対比較）は、いずれも $p < 0.0001$ であった。

被験者 68 名に実施医療機関スタッフによる治療割付けに対する盲検解除の可能性があったため、これらの被験者のデータを除外した mFAS を用いて、主要評価項目（IGA スコアが 0 又は 1、EU 及び EU 参照国では 2 つの主要評価項目［co-primary：IGA スコアが 0 又は 1、EASI-75］）、重要な副次評価項目及びその他の副次評価項目の一部（階層検定手順に含まれているその他の副次評価項目）について補足的解析を実施した。各評価項目について、mFAS における解析結果は、プラセボ＋TCS 群に対するデュピルマブ（100/200 mg q2w 及び 300 mg q4w）＋TCS 群の優越性が示された FAS における主要解析と一致していた。mFAS において Week 16 で IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合は、プラセボ＋TCS 群で 13.5%に対して、デュピルマブ q2w＋TCS 群で 31.3%、デュピルマブ q4w＋TCS 群で 32.0%であった。Week 16 で EASI-75 を達成した被験者の割合は、プラセボ＋TCS 群で 30.8%に対して、デュピルマブ q2w＋TCS 群で 70.7%、デュピルマブ q4w＋TCS 群で 72.8%であった。mFAS での解析における名目上の p 値（プラセボ群と各デュピルマブ群との対比較）は、Week 16 で IGA スコア

**治験実施計画書の識別コード：**R668-AD-1652

が0又は1を達成した被験者の割合（名目上のp値は、デュピルマブ100/200 mg q2w＋TCS群でp = 0.0031及びデュピルマブ 300 mg q4w＋TCS群でp = 0.0013）を除き、いずれもp < 0.0001であった。

階層検定手順に含まれなかった残る12項目のその他の副次評価項目のうち9項目（かゆみNRSスコアの日内最悪値の週平均のベースラインからの変化量、BSAに占めるAD病変の割合のベースラインからの変化量、DFIスコアのベースラインからの変化量、PROMIS pediatric anxiety short form scaleスコア及びPROMIS pediatric depressive symptoms short form scaleスコアのベースラインからの変化量、かゆみNRSスコアの日内最悪値の週平均がベースラインから3点又は4点以上改善［減少］するまでの期間、ベースラインからのTCS無投与日数の割合、並びにlow又はmedium potency TCSのベースラインからの週平均使用量）でも、FASにおけるWeek 16で名目上の統計的有意性が示された。

全体として、主要評価項目（IGAスコアが0又は1、EU及びEU参照国では2つの主要評価項目［co-primary：IGAスコアが0又は1、EASI-75］）及び重要な副次評価項目、並びにほとんどのその他の副次評価項目について、100/200 mg q2w＋TCS群と300 mg q4w＋TCS群でデュピルマブの有効性に大きな差異は認められなかった。いずれの投与群でも有効性が示されたが、事前に規定した体重による層別解析の結果、体重30 kg以上の被験者に対してはデュピルマブ200 mg q2w投与がより適した有効性を示し、体重30 kg未満の被験者に対してはデュピルマブ300 mg q4w投与がより適した有効性を示した。ベースラインの体重による層別解析での名目上のp値（プラセボ群と各デュピルマブ群との対比較）は、ベースラインの体重が30 kg未満の被験者（デュピルマブ100 mgをq2w投与）でのWeek 16でIGAスコアが0又は1を達成した被験者の割合（名目上のp値：p = 0.2663）を除き、p < 0.05であった。

**安全性の結果**

6歳以上12歳未満の小児AD患者に対するデュピルマブ（100/200 mg q2w及び300 mg q4w）＋TCS群の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは、既に承認されている成人AD患者に対する安全性プロファイルと同様であった。治験期間中に1件以上のTEAEを発現した被験者の割合は、デュピルマブの2つの投与群間で同程度（デュピルマブ q2w＋TCS群：67.2%、デュピルマブ q4w＋TCS群：65.0%）であり、デュピルマブの2つの投与群でのTEAE発現割合は、プラセボ＋TCS群（73.3%）と比較して低かった。最も多く認められた器官別大分類（SOC）別のTEAEは「感染症および寄生虫症」であった。SOCの「感染症および寄生虫症」の発現割合は、デュピルマブの2つの投与群間で同程度（デュピルマブ q2w＋TCS群：40.2%、デュピルマブ q4w＋TCS群：43.3%）であり、プラセボ＋TCS群（50.8%）と比較して低かった。16週間の投与期間中に1件以上の治験薬投与下で発現したSAEが認められた被験者は、全体的に少なかった（デュピルマブ q2w＋TCS群：0名、デュピルマブ q4w＋TCS群：2名、プラセボ＋TCS群：2名）。死亡した被験者はいなかった。16週間の投与期間中に4名（デュピルマブ q2w＋TCS群：2名、デュピルマブ q4w＋TCS群：0名、プラセボ＋TCS群：2名）が治験薬投与中止に至ったTEAEを発現した。注射部位反応（高位語［HLT］）の発現割合は、プラセボ＋TCS群と比較して、デュピルマブの2つの投与群で高く、タンパク質生物学的製剤による皮下投与の結果と一致していた。デュピルマブの2つの投与群間で、注射部位反応（HLT）の発現割合に差は認められなかった。重度又は重篤と判断された注射部位反応（HLT）は認められず、治験薬投与中止に至った事象は認められなかった。「結膜炎」の発現割合は、デュピルマブ q4w＋TCS群及びプラセボ＋TCS群と比較して、デュピルマブ q2w＋TCS群で高かった。重篤な「結膜炎」は認められず、ほとんどの事象は重症度が軽度又は中等度で、従来の治療により治験薬の投与継続中に消失した。1名が細菌性結膜炎（基本語［PT］）により治験薬投与中止に至った。「結膜炎」については曝露－反応関係の逆相関が認められ、「結膜炎」の発現確率はデュピルマブの曝露量が最も高い被験者で最も低かった。血液生化学検査及び血液学的検査の平均値及び中央値は、各来院時でベースライン値とおおむね一致していたが、一部でベースラインからの僅かな不規則な変動が認められた。デュピルマブの2つの投与群で乳酸脱水素酵素値に経時的な低下が認められた。デュピルマブが投与された被験者で一過性の好

**治験実施計画書の識別コード：**R668-AD-1652

酸球数増加が認められたが、これらの増加は TEAE に関連しなかったため、臨床的に重要ではないと判断された。バイタルサイン、身体所見又は ECG 所見（Fridericia 補正 QT 間隔に基づく）に関して、全ての投与群間で臨床的に意味のある変化又は違いは認められなかった。ほとんどの部分集団の間で安全性に差異は認められなかったが、デュピルマブ q2w＋TCS 群での TEAE 発現割合は、体重 30 kg 以上の被験者（200 mg を q2w 投与）と比較して、体重 30 kg 未満の被験者（100 mg を q2w 投与）で高かった。これは、主にアトピー性皮膚炎（PT）、結膜炎（PT）、アレルギー性結膜炎（PT）及び喘息（PT）の発現割合が体重 30 kg 未満の被験者（100 mg を q2w 投与）で高いことに起因していた。この所見は、デュピルマブの曝露量が低い患者で「結膜炎」の発現確率が高くなることが示された成人及び 12 歳以上 18 歳未満の思春期患者のデータと一致していた。

**薬物動態及び免疫原性の結果：**

デュピルマブの血清中濃度は、全ての投与群で主要評価項目の評価時点である Week 16 より前に定常状態に達した。投与間隔及び初回用量に従って、デュピルマブ q2w＋TCS 群では Week 8 以前に、デュピルマブ q4w＋TCS 群では Week 12 以前に定常状態に達した。Week 4 でのトラフ濃度の平均値は、デュピルマブ q2w＋TCS 群では Week 16 と比較して約 14%低く、デュピルマブ q4w＋TCS 群では Week 4 でのトラフ濃度の平均値は Week 16 と比較して約 21%高かった。

6 歳以上 12 歳未満の重症 AD 患者におけるデュピルマブの免疫原性は低かった。デュピルマブ 300 mg q4w＋TCS 群では、ADA 陽性の被験者はいなかった。治験薬投与下で発現した ADA の発現割合は、デュピルマブ 100 mg q2w＋TCS 群で 4.9%、デュピルマブ 200 mg q2w＋TCS 群で 5.3%、プラセボ＋TCS 群で 1.7%であった。ADA 陽性の被験者はいずれも低抗体価（1,000 未満）で、ほとんどが一過性 ADA 反応であり、持続性 ADA 反応が認められた被験者は全体で 1%未満であった。中和抗体アッセイでは、デュピルマブ 100 mg q2w＋TCS 群の 2 名（3.3%）及びデュピルマブ 200 mg q2w＋TCS 群の 1 名（1.8%）で陽性反応が認められた。免疫原性がデュピルマブの曝露又は反応に及ぼす臨床的に意義のある影響は認められなかった。

**結論：**

本治験の結果、外用薬で効果不十分な 6 歳以上 12 歳未満の重症 AD 患者に対して、TCS 併用下でデュピルマブを 100 mg 若しくは 200 mg q2w、又は 300 mg q4w で最長 16 週間投与したときの臨床的ベネフィットは実質的かつ持続的であることが確認された。TCS 併用下でのデュピルマブ投与は、いずれの用量でも TCS 併用下でのプラセボ投与と比較して、AD 病変の範囲及び重症度、そう痒、並びにその他の主観的な AD 症状、生活の質及び精神的健康度に関する改善を含む幅広い臨床転帰において、臨床的に意味のある統計的に有意な改善を示した。デュピルマブの 2 つの投与群のいずれでも有効性が示されたが、事前に規定した体重による層別解析の結果、体重 30 kg 以上の被験者に対してはデュピルマブ 200 mg q2w 投与がより適した有効性及び安全性を示し、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者に対してはデュピルマブ 300 mg q4w 投与がより適した有効性及び安全性を示した。PK 解析の結果、各体重層の至適用量群（体重 30 kg 以上：デュピルマブ 200 mg q2w、体重 30 kg 未満：デュピルマブ 300 mg q4w）におけるデュピルマブの曝露量は同様であり、これらの至適用量群での曝露量は、もう一つの用量群（体重 30 kg 以上：デュピルマブ 300 mg q4w、体重 30 kg 未満：デュピルマブ 100 mg q2w）における曝露量よりも高かった。Week 16 でのデュピルマブのトラフ濃度の平均値は、体重 30 kg 未満の被験者ではデュピルマブ 300 mg q4w 投与で、体重 30 kg 以上の被験者ではデュピルマブ 200 mg q2w 投与で高かった。経時的な曝露－反応関係について、連続変数の有効性評価項目（EASI スコアのベースラインからの変化率、IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合、又は EASI-75 を達成した被験者の割合）とトラフ濃度の四分位数、又は二値変数の有効性評価項目（EASI-50、EASI-75、EASI-90 及び IGA スコアが 0 又は 1）のロジスティック回帰のいずれで評価しても、デュピルマブのトラフ濃度の上昇に伴って薬物効果が高くなる傾向が示された。臨床反応は広範に及び、明確な non-responder の部分集団が存在するエビデンスは認められなかった。本治験の結果、6 歳以上 12 歳未満の重症 AD

**治験実施計画書の識別コード：**R668-AD-1652

患者におけるデュピルマブの免疫原性は低かった。免疫原性がデュピルマブの曝露に及ぼす臨床的に意味のある影響は認められなかった。アンメットメディカルニーズが高い AD 患者集団に対して、TCS 併用下でのデュピルマブの 2 つの投与群の安全性は許容可能であり、頑健な有効性と合わせて持続的な臨床的ベネフィットが示された。

## 2.4.2 有害事象

安全性解析対象集団における 16 週間の投与期間中の全ての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の集計表を、それぞれ表 9 及び表 10 に示す。

本治験中に死亡例の報告はなかった。SAE の一覧を Module 5.3.5.4 CTD 2.7.6 Listing [1.3.2]に示す。

表 9 - 16 週間の投与期間中の全ての TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）
- 安全性解析対象集団（R668-AD-1652 試験）

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo + TCS (N=120) | Dupilumab 300 mg Q4W + TCS (N=120) | Dupilumab 100 mg or 200 mg Q2W + TCS (N=122) | Combined (N=242) |
|---|---|---|---|---|
| Any event | 88 (73.3) | 78 (65.0) | 82 (67.2) | 160 (66.1) |
| 感染症および寄生虫症 | 61 (50.8) | 52 (43.3) | 49 (40.2) | 101 (41.7) |
| 上咽頭炎 | 8 (6.7) | 15 (12.5) | 8 (6.6) | 23 (9.5) |
| 上気道感染 | 12 (10.0) | 13 (10.8) | 10 (8.2) | 23 (9.5) |
| 結膜炎 | 3 (2.5) | 5 (4.2) | 7 (5.7) | 12 (5.0) |
| 伝染性軟属腫 | 1 (0.8) | 2 (1.7) | 5 (4.1) | 7 (2.9) |
| 細菌性結膜炎 | 1 (0.8) | 0 | 5 (4.1) | 5 (2.1) |
| ウイルス性胃腸炎 | 1 (0.8) | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 4 (1.7) |
| 気管支炎 | 0 | 1 (0.8) | 2 (1.6) | 3 (1.2) |
| せつ | 3 (2.5) | 2 (1.7) | 1 (0.8) | 3 (1.2) |
| 単純ヘルペス | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (1.6) | 3 (1.2) |
| 中耳炎 | 3 (2.5) | 2 (1.7) | 1 (0.8) | 3 (1.2) |
| レンサ球菌性咽頭炎 | 3 (2.5) | 1 (0.8) | 2 (1.6) | 3 (1.2) |
| 鼻炎 | 3 (2.5) | 3 (2.5) | 0 | 3 (1.2) |
| 副鼻腔炎 | 0 | 1 (0.8) | 2 (1.6) | 3 (1.2) |
| ウイルス性上気道感染 | 6 (5.0) | 2 (1.7) | 1 (0.8) | 3 (1.2) |
| 毛包炎 | 3 (2.5) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (0.8) |
| 胃腸炎 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (0.8) |
| ヘルペスウイルス感染 | 2 (1.7) | 0 | 2 (1.6) | 2 (0.8) |
| 膿痂疹 | 5 (4.2) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (0.8) |
| ウイルス性気道感染 | 0 | 0 | 2 (1.6) | 2 (0.8) |
| 尿路感染 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (0.8) |
| ウイルス感染 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (0.8) |
| 急性副鼻腔炎 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| 回虫症 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo + TCS (N=120) | Dupilumab<br>300 mg Q4W + TCS (N=120) | Dupilumab<br>100 mg or 200 mg Q2W + TCS (N=122) | Combined (N=242) |
|---|---|---|---|---|
| 細菌感染 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| カンジダ感染 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| ウイルス性結膜炎 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 皮膚ブラストミセス症 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 涙嚢炎 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 毛嚢虫症 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| ヘルペス性状湿疹 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 膿痂疹性湿疹 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| ウイルス性胃炎 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 消化管感染 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| 帯状疱疹 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| 咬傷感染 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| 感染 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| インフルエンザ | 4 (3.3) | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| 喉頭炎 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 口腔ヘルペス | 2 (1.7) | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 肺炎 | 2 (1.7) | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 気道感染 | 2 (1.7) | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 皮膚細菌感染 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| ブドウ球菌感染 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| ブドウ球菌皮膚感染 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| 足部白癬 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| 扁桃炎 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| 気管炎 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| ウイルス性咽頭炎 | 2 (1.7) | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| ボストン発疹 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 蜂巣炎 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 感染性クループ | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 感染性皮膚炎 | 5 (4.2) | 0 | 0 | 0 |
| 耳感染 | 2 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| 蟯虫症 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| ノロウイルス性胃腸炎 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉膿瘍 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 手足口病 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 咽頭炎 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 細菌性尿路感染 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 水痘 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 (0.8) | 4 (3.3) | 1 (0.8) | 5 (2.1) |
| 皮膚乳頭腫 | 0 | 4 (3.3) | 1 (0.8) | 5 (2.1) |
| 化膿性肉芽腫 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 1 (0.8) | 3 (2.5) | 4 (1.7) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo + TCS (N=120) | Dupilumab<br>300 mg Q4W + TCS (N=120) | Dupilumab<br>100 mg or 200 mg Q2W + TCS (N=122) | Combined (N=242) |
|---|---|---|---|---|
| 好酸球増加症 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| リンパ節症 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 血小板減少症 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 血小板増加症 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| 免疫系障害 | 2 (1.7) | 3 (2.5) | 3 (2.5) | 6 (2.5) |
| 食物アレルギー | 0 | 1 (0.8) | 3 (2.5) | 4 (1.7) |
| 節足動物咬傷アレルギー | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| アトピー | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| 乳アレルギー | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| 季節性アレルギー | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (0.8) |
| 食欲減退 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 脱水 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| 精神障害 | 1 (0.8) | 2 (1.7) | 1 (0.8) | 3 (1.2) |
| 激越 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (0.8) |
| 注意欠陥多動性障害 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| 初期不眠症 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| 故意の自傷行為 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 15 (12.5) | 8 (6.7) | 10 (8.2) | 18 (7.4) |
| 頭痛 | 10 (8.3) | 6 (5.0) | 7 (5.7) | 13 (5.4) |
| 浮動性めまい | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 錯感覚 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| 失神寸前の状態 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| 会話障害 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 失神 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 灼熱感 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 体位性めまい | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 傾眠 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 振戦 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 眼障害 | 8 (6.7) | 7 (5.8) | 15 (12.3) | 22 (9.1) |
| アレルギー性結膜炎 | 1 (0.8) | 3 (2.5) | 5 (4.1) | 8 (3.3) |
| 眼刺激 | 0 | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 4 (1.7) |
| 眼そう痒症 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (1.6) | 3 (1.2) |
| ドライアイ | 1 (0.8) | 0 | 2 (1.6) | 2 (0.8) |
| 眼瞼炎 | 2 (1.7) | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 白内障 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| 霰粒腫 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| 結膜浮腫 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 角膜炎 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo + TCS (N=120) | Dupilumab<br>300 mg Q4W + TCS (N=120) | Dupilumab<br>100 mg or 200 mg Q2W + TCS (N=122) | Combined (N=242) |
|---|---|---|---|---|
| 眼充血 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 強膜炎 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 眼脂 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 流涙増加 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 耳および迷路障害 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (1.6) | 3 (1.2) |
| 耳痛 | 0 | 1 (0.8) | 2 (1.6) | 3 (1.2) |
| 内耳の炎症 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 31 (25.8) | 14 (11.7) | 15 (12.3) | 29 (12.0) |
| 咳嗽 | 9 (7.5) | 3 (2.5) | 5 (4.1) | 8 (3.3) |
| アレルギー性鼻炎 | 5 (4.2) | 3 (2.5) | 4 (3.3) | 7 (2.9) |
| 喘息 | 12 (10.0) | 2 (1.7) | 4 (3.3) | 6 (2.5) |
| 口腔咽頭痛 | 5 (4.2) | 3 (2.5) | 0 | 3 (1.2) |
| 呼吸困難 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (0.8) |
| 鼻漏 | 1 (0.8) | 2 (1.7) | 0 | 2 (0.8) |
| 鼻閉 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| 湿性咳嗽 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 副鼻腔うっ血 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| 発声障害 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 喘鳴 | 2 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 17 (14.2) | 17 (14.2) | 17 (13.9) | 34 (14.0) |
| 嘔吐 | 8 (6.7) | 6 (5.0) | 6 (4.9) | 12 (5.0) |
| 下痢 | 2 (1.7) | 5 (4.2) | 3 (2.5) | 8 (3.3) |
| 上腹部痛 | 5 (4.2) | 4 (3.3) | 2 (1.6) | 6 (2.5) |
| 腹痛 | 3 (2.5) | 2 (1.7) | 3 (2.5) | 5 (2.1) |
| 悪心 | 3 (2.5) | 3 (2.5) | 1 (0.8) | 4 (1.7) |
| 胃炎 | 0 | 0 | 2 (1.6) | 2 (0.8) |
| 便秘 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 齲歯 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| 歯痛 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 口唇そう痒症 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 口唇腫脹 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 23 (19.2) | 20 (16.7) | 19 (15.6) | 39 (16.1) |
| アトピー性皮膚炎 | 17 (14.2) | 8 (6.7) | 10 (8.2) | 18 (7.4) |
| 蕁麻疹 | 3 (2.5) | 4 (3.3) | 1 (0.8) | 5 (2.1) |
| 紅斑 | 0 | 2 (1.7) | 1 (0.8) | 3 (1.2) |
| 皮膚剥脱 | 0 | 0 | 3 (2.5) | 3 (1.2) |
| 脱毛症 | 0 | 2 (1.7) | 0 | 2 (0.8) |
| 湿疹 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (0.8) |
| 稗粒腫 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (0.8) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo + TCS (N=120) | Dupilumab<br>300 mg Q4W + TCS (N=120) | Dupilumab<br>100 mg or 200 mg Q2W + TCS (N=122) | Combined (N=242) |
|---|---|---|---|---|
| 接触皮膚炎 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 薬疹 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| 後天性剥脱性角質剥離 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| 爪床の炎症 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 皮膚疼痛 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| 手掌紅斑 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| 丘疹 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| そう痒症 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 発疹 | 2 (1.7) | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| そう痒性皮疹 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 皮膚刺激 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 顔面腫脹 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 血管浮腫 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 6 (5.0) | 5 (4.2) | 3 (2.5) | 8 (3.3) |
| 四肢痛 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (0.8) |
| 関節痛 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 背部痛 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| 側腹部痛 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 関節硬直 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| 筋骨格痛 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 筋肉痛 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| 頚部痛 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| 成長痛 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 筋痙縮 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 筋力低下 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 腎および尿路障害 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 蛋白尿 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 15 (12.5) | 17 (14.2) | 17 (13.9) | 34 (14.0) |
| 注射部位紅斑 | 2 (1.7) | 5 (4.2) | 7 (5.7) | 12 (5.0) |
| 注射部位腫脹 | 1 (0.8) | 4 (3.3) | 6 (4.9) | 10 (4.1) |
| 発熱 | 4 (3.3) | 4 (3.3) | 3 (2.5) | 7 (2.9) |
| 注射部位疼痛 | 3 (2.5) | 3 (2.5) | 2 (1.6) | 5 (2.1) |
| 注射部位浮腫 | 0 | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 4 (1.7) |
| 注射部位硬結 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (0.8) |
| 注射部位そう痒感 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (0.8) |
| 無力症 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| 異常感 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| 注射部位過敏反応 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 注射部位知覚低下 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 注射部位腫瘤 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo + TCS (N=120) | Dupilumab<br>300 mg Q4W + TCS (N=120) | Dupilumab<br>100 mg or 200 mg Q2W + TCS (N=122) | Combined (N=242) |
|---|---|---|---|---|
| 注射部位結節 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 倦怠感 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 疲労 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| インフルエンザ様疾患 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 注射部位蕁麻疹 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 末梢性浮腫 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| 体温低下 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| 血中カリウム増加 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 4 (3.3) | 4 (3.3) | 10 (8.2) | 14 (5.8) |
| 節足動物咬傷 | 0 | 0 | 2 (1.6) | 2 (0.8) |
| サンバーン | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (0.8) |
| 動物咬傷 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| 第２度熱傷 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| 挫傷 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 足骨折 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| 関節脱臼 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 関節損傷 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 四肢損傷 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 下肢骨折 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 皮膚擦過傷 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 皮膚裂傷 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 前腕骨折 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 肉離れ | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 歯牙破折 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |

TEAE: Treatment-emergent adverse event, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC: System organ class, PT: Preferred term, q2w: Every 2 weeks, q4w: Every 4 weeks, TCS: Topical corticosteroids
MedDRA/J 22.0
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT in the combined dupilumab group.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_03_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_socpt_w16_1652_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_w16_1652_s_t_teae_i.rtf (03AUG2022 1:44)

表 10 - 16 週間の投与期間中の治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）- 安全性解析対象集団（R668-AD-1652 試験）

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo + TCS (N=120) | Dupilumab 300 mg Q4W + TCS (N=120) | Dupilumab 100 mg or 200 mg Q2W + TCS (N=122) | Combined (N=242) |
|---|---|---|---|---|
| Any event | 13 (10.8) | 24 (20.0) | 30 (24.6) | 54 (22.3) |
| 感染症および寄生虫症 | 4 (3.3) | 9 (7.5) | 12 (9.8) | 21 (8.7) |
| 結膜炎 | 1 (0.8) | 4 (3.3) | 6 (4.9) | 10 (4.1) |
| 細菌性結膜炎 | 0 | 0 | 3 (2.5) | 3 (1.2) |
| 上気道感染 | 0 | 3 (2.5) | 0 | 3 (1.2) |
| 単純ヘルペス | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| ヘルペスウイルス感染 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 膿痂疹 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 伝染性軟属腫 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 上咽頭炎 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| 気道感染 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| ウイルス性上気道感染 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| 蟯虫症 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (0.8) |
| 血小板減少症 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 血小板増加症 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| 神経系障害 | 1 (0.8) | 2 (1.7) | 0 | 2 (0.8) |
| 錯感覚 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| 失神寸前の状態 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| 傾眠 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 眼障害 | 1 (0.8) | 2 (1.7) | 7 (5.7) | 9 (3.7) |
| アレルギー性結膜炎 | 1 (0.8) | 2 (1.7) | 1 (0.8) | 3 (1.2) |
| ドライアイ | 0 | 0 | 2 (1.6) | 2 (0.8) |
| 眼瞼炎 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 眼刺激 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 角膜炎 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 眼充血 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| アレルギー性鼻炎 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| 胃腸障害 | 3 (2.5) | 0 | 0 | 0 |
| 腹痛 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 上腹部痛 | 2 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 (1.7) | 4 (3.3) | 3 (2.5) | 7 (2.9) |
| アトピー性皮膚炎 | 1 (0.8) | 2 (1.7) | 1 (0.8) | 3 (1.2) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo + TCS (N=120) | Dupilumab<br>300 mg Q4W + TCS (N=120) | Dupilumab<br>100 mg or 200 mg Q2W + TCS (N=122) | Combined (N=242) |
|---|---|---|---|---|
| 紅斑 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| 皮膚剥脱 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 皮膚刺激 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 顔面腫脹 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 蕁麻疹 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| 丘疹 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 発疹 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (0.8) |
| 筋骨格痛 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 四肢痛 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 6 (5.0) | 10 (8.3) | 12 (9.8) | 22 (9.1) |
| 注射部位紅斑 | 2 (1.7) | 3 (2.5) | 7 (5.7) | 10 (4.1) |
| 注射部位腫脹 | 1 (0.8) | 2 (1.7) | 6 (4.9) | 8 (3.3) |
| 注射部位浮腫 | 0 | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 4 (1.7) |
| 注射部位疼痛 | 1 (0.8) | 3 (2.5) | 1 (0.8) | 4 (1.7) |
| 注射部位硬結 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (0.8) |
| 注射部位そう痒感 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (0.8) |
| 注射部位過敏反応 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 注射部位知覚低下 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 注射部位結節 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 無力症 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 注射部位蕁麻疹 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |

TEAE: Treatment-emergent adverse event, IMP: Investigational medicinal product, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC: System organ class, PT: Preferred term, q2w: Every 2 weeks, q4w: Every 4 weeks, TCS: Topical corticosteroids
MedDRA/J 22.0
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE related to IMP
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT in the combined dupilumab group.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_03_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_socpt_w16_1652_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_w16_1652_s_t_terelae_i.rtf (03AUG2022 1:44)

## 2.4.3 個別症例の詳細

SAE の個別症例の詳細を Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR [Section 15]に示す。

## 2.5 R668-AD-1539 試験：生後 6 か月以上 6 歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象とした第 2/3 相試験（Phase 2 Part A Final CSR、海外試験／参考資料）

Module [5.3.5.1-4]

### 2.5.1 概要

**治験の標題：**

A Phase 2/3 Study Investigating the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Dupilumab in Patients Aged ≥6 Months to <6 Years with Severe Atopic Dermatitis

生後 6 か月以上 6 歳未満の重症アトピー性皮膚炎患者を対象としたデュピルマブの薬物動態、安全性及び有効性を検討する第 2/3 相試験

**治験実施計画書番号：**R668-AD-1539

**開発のフェーズ：**第 2/3 相（Part A：第 2 相）

**治験実施医療機関及び実施国の数：**

R668-AD-1539 試験の Part A は、米国、英国及びドイツの 16 施設（被験者を組み入れた施設）で実施された。

**治験期間：**

最初の被験者の初回来院日：2017 年 11 月 30 日

本治験総括報告書（CSR）は、2019 年 9 月 9 日のデータベース固定日に基づく解析の結果を示す。

**治験方法：**

本治験は、生後 6 か月以上 6 歳未満の重症アトピー性皮膚炎（AD）患者を対象に、デュピルマブの薬物動態（PK）、安全性及び有効性を評価する 2 パートで構成された第 2/3 相試験で、本 CSR の作成時点で進行中である。本治験の Part A（第 2 相）が完了し、Part B（第 3 相）を 2020 年 6 月に開始した。Part B は、中等症から重症の AD 患者を対象に、更なる有効性及び安全性を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験として計画した。Part B の結果は、別の CSR（本 Module の 2.6 項）に示す。

Part A では、2 つの連続する年齢コホートとして、年齢コホート 1（2 歳以上 6 歳未満）及び年齢コホート 2（生後 6 か月以上 2 歳未満）を設定し、各年齢コホート内の 2 つの用量サブコホート（サブコホート A：3 mg/kg、サブコホート B：6 mg/kg）のそれぞれに、約 10 名の被験者を組み入れることとした。組入れ及び治験薬の投与は、コホート 1A（2 歳以上 6 歳未満、3 mg/kg、10 名）から開始した。コホート 1A のデータの安全性評価後、コホート 1B（2 歳以上 6 歳未満、6 mg/kg、10 名）及びコホート 2A（生後 6 か月以上 2 歳未満、3 mg/kg、10 名）の組入れを開始した。コホート 2A のデータの安全性評価後、コホート 2B（生後 6 か月以上 2 歳未満、6 mg/kg、10 名）の組入れを開始した。

Part A は、スクリーニング期間（Day −35～Day −1）、ベースライン来院（Day 1）、並びに単回投与及びそれに続く 4 週間の PK 用検体採取期間で構成された。スクリーニング来院時に被験者の適格性を評価した。偶発的で一時的な状況に関連した理由でスクリーニング評価ができなかった被験者は、スクリーニング脱落の理由が疾患重症度に関する選択基準の不適合である場合を除き、再スクリーニ

ングを可能とした。適格性基準を満たした被験者に対して、ベースライン評価を実施して Day 1 に治験薬を単回投与し、単回投与の PK プロファイルを特徴付けるため、単回投与後 4 週間の期間に機能性デュピルマブ測定のための PK 用検体を採取した。全ての被験者は、Week 4 で非盲検延長（OLE）試験である R668-AD-1434 試験への参加機会が与えられた。OLE 試験への参加を辞退した被験者には、更に 4 週間（合計 8 週間）の後観察を実施した。

**被験者数（計画及び解析）：**

各年齢及び用量コホートに、10 名を組み入れる計画とした。合計 62 名をスクリーニングし、22 名（35.5%）がスクリーニングで脱落した。各年齢及び用量コホートには合計 10 名が組み入れられ、治験薬を投与された。

**診断並びに主な選択及び除外基準：**

本治験には、AD に対する外用薬による治療効果が不十分であった旨の直近の記録を有する生後 6 か月以上 6 歳未満の男女を組み入れた。

**治験薬、用量及び投与方法：**

全ての被験者にデュピルマブ 3 mg/kg 又は 6 mg/kg のいずれかを単回皮下投与した。

**治験期間：**

被験者にデュピルマブを単回投与した後、有効性評価のために 4 週間、安全性評価のために更に 4 週間の最長で合計 8 週間の後観察を実施した。

**目的、評価項目、統計手法及び結果：**

以下に Part A の目的、評価項目及び統計解析を示す。

| 目的 | 評価項目 | 統計解析 |
|---|---|---|
| 主要 | | |
| 生後 6 か月以上 6 歳未満の重症 AD 患者を対象にデュピルマブを単回投与したときの安全性及び PK プロファイルを特徴付ける。 | 経時的な血清中機能性デュピルマブ濃度及び PK パラメータ | 薬物濃度及び PK パラメータの要約統計量 |
| | Week 4 までの治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現割合及び重症度 | 要約統計量 |

| 目的 | 評価項目 | 統計解析 |
|---|---|---|
| 副次 | | |
| 生後 6 か月以上 6 歳未満の重症 AD 患者を対象にデュピルマブを単回投与したときの有効性及び免疫原性を評価する。 | Week 4 までの重篤な有害事象（SAE）及び重度の TEAE の発現割合<br>ベースラインから Week 4 までの Eczema Area and Severity Index（EASI）スコアの変化率<br>ベースラインから Week 4 までの SCORing Atopic Dermatitis （SCORAD）スコアの変化率<br>Week 4 で医師による全般評価（IGA）スコアが 0 又は 1（5 段階評価）を達成した被験者の割合<br>抗デュピルマブ抗体（ADA）の発現状況（陽性又は陰性）及び抗体価を含む免疫原性の変数 | 有効性変数の要約統計量及び両側 t 検定 |

**結果の概要及び結論**：

**人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性：**

合計 40 名の被験者が本治験に組み入れられ、そのうち 38 名が OLE 試験に移行した。

**2 歳以上 6 歳未満の被験者**

人口統計学的特性は 2 つの用量コホート間で同様であった。年齢の中央値は 48.0 か月（範囲：24～70 か月）であった。被験者の多くは白人（75.0%［15/20 名］）及び男児（65.0%［13/20 名］）であった。体重の中央値は 16.70 kg（範囲：12.3～24.8 kg）であった。

ベースラインの疾患特性は、EASI スコアの平均値が 37.7、全ての被験者で IGA スコアが 4、そう痒数値評価スケール（NRS）スコアの平均値が 8.3、体表面積（BSA）に占める AD 病変の割合の平均値が 62.8%で、重症 AD と一致していた。ベースラインの疾患重症度は、BSA に占める AD 病変の割合が 3 mg/kg コホートと比較して 6 mg/kg コホートで数値的に高いことを除き、用量コホート間で同様であった。

**生後 6 か月以上 2 歳未満の被験者**

人口統計学的特性は 2 つの用量コホート間で同様であった。年齢の中央値は 18.0 か月（範囲：6～22 か月）で、20 名中 6 名（30.0%）は生後 12 か月未満の被験者であった。被験者の多くは白人（65.0%［13/20 名］）及び男児（85.0%［17/20 名］）であった。体重の中央値は 9.90 kg（範囲：7.4～14.7 kg）であった。

ベースラインの疾患特性は、EASI スコアの平均値が 35.3、全ての被験者で IGA スコアが 4、そう痒 NRS スコアの平均値が 8.1、BSA に占める AD 病変の割合の平均値が 56.6%で、重症 AD と一致していた。ベースラインの疾患重症度は、そう痒 NRS スコアが 3 mg/kg コホートと比較して 6 mg/kg コホートで数値的に高いことを除き、用量コホート間で同様であった。

**治験薬への曝露：**

**2 歳以上 6 歳未満の被験者**

全ての被験者がデュピルマブを単回投与され、観察期間の中央値は 30.0 日（範囲：27～50 日）であった。

**生後 6 か月以上 2 歳未満の被験者**

全ての被験者がデュピルマブを単回投与され、観察期間の中央値は 29.0 日（範囲：23～67 日）であった。

**薬物動態の結果：**

各年齢コホートにおいて､デュピルマブの曝露量は用量の増加に伴い用量比例性を上回って増加した。投与した各用量レベルでは、デュピルマブの曝露量は 2 歳以上 6 歳未満コホートと比較して生後 6 か月以上 2 歳未満コホートで僅かに低かった。最高血清中濃度（$C_{max}$）の平均値は、各用量レベルにおいて 2 歳以上 6 歳未満コホートと生後 6 か月以上 2 歳未満コホートでおおむね同程度（差は 25%以下）であり、最高血清中濃度到達時間（$t_{max}$）の中央値は全コホートで投与後約 2 日であった。血清中のデュピルマブは、生後 6 か月以上 2 歳未満コホートと比較して、2 歳以上 6 歳未満コホートでは、6.2 日（3 mg/kg コホート）又は 10.5 日（6 mg/kg コホート）長く検出された（いずれも定量下限以上の濃度が得られた最終時点［$t_{last}$］の中央値）。投与した各用量レベルの後半の測定時点で、年齢コホート間の PK プロファイルが大きく異なっていることから、この差は吸収又は分布容積に関連したパラメータよりもクリアランス機能によるものであることが示唆された。

**Summary of Pharmacokinetic Parameters Calculated from Concentrations of Functional Dupilumab in Serum by Cohort - Study R668-AD-1539 Part A - PK Analysis Set**

| Parameters (Unit) | 2 - 6 yrs 3 mg/kg (N=9) | | | | | 2 - 6 yrs 6 mg/kg (N=10) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | Mean (SD) | Median | Min | Max | n | Mean (SD) | Median | Min | Max |
| $C_{max}$ (mg/L) | 9 | 25.2 (7.44) | 23.9 | 17.6 | 42.5 | 10 | 49.8 (11.3) | 48.3 | 36.8 | 75.5 |
| $C_{max}$/Dose ([mg/L]/[mg/kg]) | 9 | 8.39 (2.48) | 7.97 | 5.87 | 14.2 | 10 | 8.30 (1.89) | 8.04 | 6.13 | 12.6 |
| $t_{max}$ (day) | 9 | | 1.92 | 1.72 | 3.02 | 10 | | 1.97 | 1.87 | 7.82 |
| $C_{last}$ (mg/L) | 9 | 6.64 (6.16) | 5.96 | 0.348 | 14.5 | 10 | 6.14 (4.69) | 4.61 | 2.24 | 14.9 |
| $t_{last}$ (day) | 9 | | 14.8 | 6.79 | 28.0 | 10 | | 26.5 | 15.0 | 32.0 |
| $AUC_{last}$ (day･mg/L) | 9 | 198 (125) | 169 | 75.9 | 505 | 10 | 622 (184) | 563 | 434 | 1035 |
| $AUC_{last}$/Dose ([day･mg/L]/[mg/kg]) | 9 | 66.0 (41.6) | 56.4 | 25.3 | 168 | 10 | 104 (30.6) | 93.9 | 72.3 | 172 |

| Parameters (Unit) | 6 months - 2 yrs 3 mg/kg (N=10) | | | | | 6 months - 2 yrs 6 mg/kg (N=10) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | Mean (SD) | Median | Min | Max | n | Mean (SD) | Median | Min | Max |
| $C_{max}$ (mg/L) | 10 | 20.1 (6.81) | 19.6 | 12.0 | 31.4 | 10 | 46.1 (11.1) | 43.3 | 32.2 | 68.9 |
| $C_{max}$/Dose ([mg/L/[mg/kg]) | 10 | 6.70 (2.27) | 6.52 | 4.00 | 10.5 | 10 | 7.68 (1.86) | 7.21 | 5.37 | 11.5 |
| $t_{max}$ (day) | 10 | | 1.95 | 1.75 | 3.08 | 10 | | 2.10 | 1.80 | 7.99 |
| $C_{last}$ (mg/L) | 10 | 5.64 (4.52) | 4.92 | 0.571 | 14.8 | 10 | 15.1 (9.48) | 14.4 | 0.524 | 30.7 |
| $t_{last}$ (day) | 10 | | 8.56 | 6.88 | 16.9 | 10 | | 16.0 | 6.95 | 28.0 |
| $AUC_{last}$ (day･mg/L) | 10 | 123 (86.0) | 102 | 44.5 | 317 | 10 | 493 (294) | 466 | 158 | 1203 |
| $AUC_{last}$/Dose ([day･mg/L]/[mg/kg]) | 10 | 41.0 (28.7) | 34.0 | 14.8 | 106 | 10 | 82.1 (48.9) | 77.6 | 26.3 | 200 |

$AUC_{last}$ = Area Under the Concentration-Time Curve from Time Zero to the Time of the Last Measurable Concentration; $AUC_{last}$/Dose = Dose Normalized $AUC_{last}$; $C_{last}$ = Last Quantifiable Concentration; $C_{max}$ = Peak Concentration; $C_{max}$/Dose = Dose Normalized $C_{max}$; Max = Maximum; Min = Minimum; N = Number of Patients; n = Number of Values; SD = Standard Deviation; $t_{last}$ = Time of the Last Quantifiable Concentration; $t_{max}$ = Time to $C_{max}$
Note: For non-continuous parameters, only the following were listed: n, median, min, and max.
Patient [redacted] exhibited concentrations of dupilumab below the lower limit of quantification at all time points and was excluded.

**安全性の結果：**

**2 歳以上 6 歳未満の被験者**

Week 4 までに 20 名中 5 名（25.0%）に TEAE が発現した。このうち、重度又は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された事象はなかった。これらの事象は全て一過性で、時間経過とともに消失した。治験薬投与下で発現した SAE としてアナフィラキシー反応（基本語［PT］）が 1 件認められたが、別の原因が明らかであり、治験薬との因果関係が否定された。

**生後 6 か月以上 2 歳未満の被験者**

Week 4 までに 20 名中 14 名（70.0%）に TEAE が発現した。重度の TEAE（アナフィラキシー反応）は 1 名（5.0%）に認められた。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された事象は 2 名（10.0%）に各 1 件（注射部位紅斑［PT］、下痢［PT］）認められた。2 名に認められた全 3 件（アトピー性皮膚炎［PT］、膿痂疹［PT］、血小板増加症［PT］）の事象を除き、いずれの TEAE も一過性であり、データカットオフ日時点で転帰は回復又は軽快であった。治験薬投与下で発現した SAE としてアナフィラキシー反応（PT）が 1 件認められたが、別の原因が明らかであり、治験薬との因果関係が否定された。

1 件以上の TEAE が認められた被験者の割合は、両年齢コホートともに ADA 陽性と ADA 陰性の被験者で同程度であった。

**Summary of Treatment-emergent Adverse Events to Week 4 - Study R668-AD-1539 Part A - Safety Analysis Set**

| | ≥2 to <6 years old | | | ≥6 months to <2 years old | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 3 mg/kg (N=10) | 6 mg/kg (N=10) | Combined (N=20) | 3 mg/kg (N=10) | 6 mg/kg (N=10) | Combined (N=20) | Total (N=40) |
| Number of TEAEs | 5 | 3 | 8 | 11 | 11 | 22 | 30 |
| Number of TEAEs related to study drug | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 2 |
| Number of serious TEAEs | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| Number of TEAEs resulting in death | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Number of severe TEAEs | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| Patients with no TEAEs | 7 (70.0%) | 8 (80.0%) | 15 (75.0%) | 3 (30.0%) | 3 (30.0%) | 6 (30.0%) | 21 (52.5%) |
| Patients with at least one TEAE | 3 (30.0%) | 2 (20.0%) | 5 (25.0%) | 7 (70.0%) | 7 (70.0%) | 14 (70.0%) | 19 (47.5%) |
| Patients with TEAEs related to study drug | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (20.0%) | 2 (10.0%) | 2 (5.0%) |
| Patients with serious TEAEs | 1 (10.0%) | 0 | 1 (5.0%) | 1 (10.0%) | 0 | 1 (5.0%) | 2 (5.0%) |
| Patients with TEAEs resulting in study drug discontinuation permanently | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Patients with TEAEs resulting in study drug discontinuation temporarily | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Patients with TEAEs resulting in death | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Patients with severe TEAEs | 0 | 0 | 0 | 1 (10.0%) | 0 | 1 (5.0%) | 1 (2.5%) |

TEAE, treatment-emergent adverse event

**有効性の結果：**

Part A の最終解析時点で、本治験に組み入れられた 40 名の被験者のうち 39 名が Part A を完了した。有効性データから、2 歳以上 6 歳未満及び生後 6 か月以上 2 歳未満の両年齢コホートで、AD の様々な指標に対する両用量（3 mg/kg 及び 6 mg/kg）の臨床的ベネフィットが示された。

3 mg/kg コホートと比較して 6 mg/kg コホートで数値的に高い有効性を示す傾向が特に Week 4 で見られた。両年齢コホートの比較では、低年齢コホートより高年齢コホートで数値的に良好な反応を示す傾向が見られた。

**Key Efficacy Parameters for All Patients - Study R668-AD-1539 Part A - Safety Analysis Set**

| | ≥2 to <6 years old | | | | ≥6 months to <2 years old | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 3 mg/kg (N=10) | | 6 mg/kg (N=10) | | 3 mg/kg (N=10) | | 6 mg/kg (N=10) | |
| | Week 3 | Week 4 | Week 3 | Week 4 | Week 3 | Week 4 | Week 3 | Week 4 |
| Mean % change in EASI score from baseline (SD) | -44.6 (36.77) | -26.6 (47.37) | -49.7 (29.05) | -48.7 (28.89) | -42.7 (33.13) | -22.4 (42.52) | -38.8 (24.98) | -43.2 (35.55) |
| Mean % change in pruritis NRS from baseline (SD) | -22.9 (29.90) | -16.7 (32.48) | -44.7 (17.48) | -22.0 (34.46) | -11.1 (57.54) | 4.1 (84.21) | -18.2 (26.39) | -26.7 (35.48) |
| Mean % change in SCORAD score from baseline (SD) | -33.0 (32.09) | -18.6 (26.18) | -34.7 (23.18) | -31.9 (17.45) | -32.9 (23.76) | -22.4 (26.44) | -25.2 (17.18) | -28.1 (27.84) |
| Mean % change in % BSA from baseline (SD) | -34.5 (33.66) | -23.8 (41.82) | -40.8 (25.72) | -43.6 (29.56) | -22.1 (31.57) | -12.3 (38.38) | -40.3 (21.21) | -44.8 (31.75) |
| Number and proportion of patients achieving IGA 0 or 1, n (%) | 0 | 1 (10.0%) | 0 | 0 | 0 | 1 (10.0%) | 0 | 1 (10.0%) |
| Proportion of patients with an EASI-50, n (%) | 5 (50.0%) | 3 (30.0%) | 5 (50.0%) | 4 (40.0%) | 5 (50.0%) | 2 (20.0%) | 4 (40.0%) | 4 (40.0%) |

BSA, body surface area; EASI, Eczema Area and Severity Index; EASI-50, 50% reduction in EASI; IGA, Investigator's Global Assessment; NRS, numerical rating scale; SCORAD, SCORing Atopic Dermatitis; SD, standard deviation

**2 歳以上 6 歳未満の被験者**

デュピルマブ 3 mg/kg 及び 6 mg/kg の両用量コホートの被験者で、EASI スコア、SCORAD スコア、及び BSA に占める AD 病変の割合が Week 3 で大幅に減少した。疾患活動性のベースラインからの改善は、特に 6 mg/kg コホートの被験者において、Week 4 でも持続していた。

そう痒 NRS スコアの平均値は、Week 3 で 3 mg/kg コホート（平均減少率：22.9%）と比較して 6 mg/kg コホート（平均減少率：44.7%）でより大きく減少する傾向が見られた。両用量コホートともに、Week 4 までにこの改善の程度は減少した。

**生後 6 か月以上 2 歳未満の被験者**

デュピルマブ 3 mg/kg 及び 6 mg/kg の両用量コホートの被験者で、EASI スコア、SCORAD スコア、及び BSA に占める AD 病変の割合が Week 3 で大幅に減少した。 疾患活動性のベースラインからの改善は、特に 6 mg/kg コホートの被験者において、Week 4 でも持続していた。

そう痒 NRS スコアは、3 mg/kg コホート及び 6 mg/kg コホートのいずれにおいても、Week 3 で少し改善していた。Week 4 で、疾患活動性（そう痒 NRS スコアの変化率）は 3 mg/kg コホートではベースライン値に戻ったが、6 mg/kg コホートでは数値上の改善が持続していた。

**その他の結果：**

免疫グロブリン E 及び胸腺及び活性化制御ケモカイン（TARC）／ケモカイン（C-C モチーフ）リガンド 17（CCL17）の値は、Week 4 で全ての年齢及び用量コホートで低下した。年齢にかかわらず、3 mg/kg コホートより 6 mg/kg コホートで低下がより顕著であった。

ADA の発現割合は、年齢又は用量コホートにかかわらず同程度であった。 治験薬投与下で発現した ADA が認められた被験者のうち、投与後 1 週間の検体が ADA 陽性の被験者はいなかった。単回投与後の中和抗体（NAb）陽性反応は 11 名（27.5%）に認められた。治験薬投与下で発現した又は治験薬投与下で増強した ADA が認められた被験者のほとんどは、低抗体価の ADA 反応を示した。ADA 陽性又は NAb 陽性の被験者での血清中デュピルマブ濃度－時間プロファイルは、ADA 陰性の被験者で認められた範囲内であった。

**結論：**

- 本治験には、ベースラインの疾患重症度が高く、併存するアレルギー疾患を有している生後 6 か月以上 6 歳未満の重症 AD 患者を組み入れた。
- デュピルマブ濃度－時間プロファイルは、皮下投与による短時間の吸収相、短い線形性の消失相及び標的分子を介した最終消失相で特徴付けられた。
- 各年齢コホートで、3 mg/kg を投与された被験者と比較して 6 mg/kg を投与された被験者で、血清中デュピルマブ濃度は高く、測定可能時間が長かった。
- 投与された用量レベルでは、$C_{max}$ はおおむね年齢コホート間で同程度であったが、生後 6 か月以上 2 歳未満コホートより 2 歳以上 6 歳未満コホートで、血清中デュピルマブの測定可能時間が長かった。これらの傾向は、体重が軽い低年齢コホートでクリアランスが早いことによる可能性がある。
- 体重に基づく固定用量を用いたデュピルマブの投与は、mg/kg 用量で投与するよりも幅広い患者に対して体重によらないデュピルマブの曝露量を標準化する最も実用的な方法となる可能性がある。
- デュピルマブの忍容性はおおむね良好であった。
    - TEAE の発現割合は、両用量コホートで同程度であった。

- TEAE の発現割合は低年齢コホートで高い傾向が見られたが、これらの事象のほとんどは重症度が軽度から中等度で、治験薬との因果関係が否定され、一過性であった。治験薬投与下で発現した SAE は 2 件（アナフィラキシー反応［PT］）認められたが、別の原因が明らかであり、デュピルマブとの因果関係は否定された。その他の治験薬投与下で発現した SAE は報告されなかった。

- アンメットメディカルニーズが高いこの患者集団に、デュピルマブ 3 mg/kg 又は 6 mg/kg を単回投与した結果、重症 AD を有する両年齢コホート（2 歳以上 6 歳未満、生後 6 か月以上 2 歳未満）で疾患活動性が改善した。また、検討した両用量で、AD の徴候（EASI スコアのベースラインからの減少率、EASI-50 を達成した被験者の割合で評価）及び AD の症状（そう痒 NRS スコアのベースラインからの減少率で評価）のいずれにも改善（減少）が認められた。

  - 3 mg/kg コホートと比較して 6 mg/kg コホートでは、2 歳以上 6 歳未満の被験者でそう痒 NRS スコアの変化率が数値的に良好な結果であったこと、及び生後 6 か月以上 2 歳未満の被験者で BSA に占める AD 病変の割合の変化が数値的に良好な結果であったことを除き、Week 3 の両用量コホートの結果は同様であった。

  - Week 4 の 6 mg/kg コホートでの結果は、3 mg/kg コホートと比較して数値的におおむね良好であった。このことは、3 mg/kg コホートと比較して 6 mg/kg コホートの被験者で有効なデュピルマブ濃度が長期間にわたって維持されたことにより説明できる可能性がある。

  - 両年齢コホートの比較では、低年齢コホートより高年齢コホートで僅かに良好な反応を示す傾向が見られ、特に 6 mg/kg コホートの比較で低年齢コホートより高年齢コホートで良好な反応を示した。このことは、高年齢コホートで有効なデュピルマブ濃度がより長期間にわたって維持されたことによる可能性がある。

- デュピルマブ単回投与後の ADA の発現割合は、デュピルマブの年齢及び用量コホートを問わず同程度（治験薬投与下で発現した ADA の発現割合は 40.0%～50.0%）であった。ADA 陽性反応が認められた被験者のほとんどは、低抗体価の ADA 反応であった。ADA 陽性の被験者での血清中デュピルマブ濃度－時間プロファイルは、ADA 陰性の被験者で認められた範囲内であった。

- 全体として、本治験の結果は、生後 6 か月以上 6 歳未満の AD 患者を対象に更に投与期間が長い第 3 相試験においてデュピルマブを評価することを支持するものである。

### 2.5.2 有害事象

本治験中に死亡の報告はなかった。SAE の一覧を Module 5.3.5.4 CTD 2.7.6 Listing [1.4.2]に示す。

## 2.6 R668-AD-1539 試験：生後 6 か月以上 6 歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象とした第 2/3 相試験（Phase 3 Part B Final CSR、海外試験／評価資料）

Module [5.3.5.1-5]

### 2.6.1 概要

**治験の標題：**

A Phase 2/3 Study Investigating the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Dupilumab in Patients Aged ≥6 Months to <6 Years with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis

生後 6 か月以上 6 歳未満の中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象としたデュピルマブの薬物動態、安全性及び有効性を検討する第 2/3 相試験

**治験実施計画書番号：**R668-AD-1539

**開発のフェーズ：**第 2/3 相（Part B：第 3 相）

**治験実施医療機関及び実施国の数：**

R668-AD-1539 試験の Part B は、米国及び欧州（ポーランド、英国及びドイツ）の 31 施設（被験者を組み入れた施設）で実施された。

**治験期間：**

最初の被験者の初回スクリーニング来院日：2020 年 6 月 30 日

最終データベース固定：2021 年 9 月 16 日

**治験方法：**

R668-AD-1539 試験の Part A における生後 6 か月以上 6 歳未満の重症アトピー性皮膚炎（AD）患者を対象としたデュピルマブの単回皮下投与の薬物動態（PK）、安全性及び有効性の評価は既に完了し（一次完了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、その結果は別の治験総括報告書（本 Module の 2.5 項）に示す。本項では R668-AD-1539 試験の Part B の最終治験総括報告書における結果を示す。Part B は、デュピルマブを low potency の外用ステロイド薬（TCS）の併用下で 16 週間投与するランダム化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照試験である。

約 160 名の被験者を、ベースラインの体重（5 kg 以上 15 kg 未満、15 kg 以上 30 kg 未満）、ベースラインの疾患重症度（医師による全般的評価［IGA］スコアが 3 又は 4）、及び地域／国で層別した上で、以下の 2 つの投与群のいずれかに、1:1 の比でランダム化し、治験薬を Day 1 及び Week 4 から Week 12 までは 4 週毎に 1 回（q4w）投与する計画とした。

- デュピルマブ 200/300 mg q4w＋TCS 群：デュピルマブ（体重に基づく固定用量：ベースラインの体重が 5 kg 以上 15 kg 未満の被験者には 200 mg、ベースラインの体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者には 300 mg）を q4w で投与
- プラセボ＋TCS 群：ベースラインの体重区分に基づき、対応するプラセボを q4w で投与

中等症（IGA スコアが 3）の AD 患者の組入れ人数の上限は約 40 名とした。

主要評価項目（IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合、欧州連合［EU］及び EU 参照国では 2 つの主要評価項目［co-primary：IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合、Eczema Area and Severity Index（EASI）-75 を達成した被験者の割合］、EASI-75 を達成した被験者の割合は米国では重要な副次評価項目）は、Week 16 来院時に評価することとした。投与期間を終了した被験者は、引き続き非盲検延長（OLE）試験（R668-AD-1434 試験）への参加を可能とした。OLE 試験への参加を辞退した被験者は、12 週間の後観察期間に移行することとした。

**被験者数（計画及び解析）：**

197 名の被験者がスクリーニングされ、うち 35 名（17.8%）がスクリーニングで脱落した。適格性基準を満たした合計 162 名の被験者を、2 つの投与群のいずれかに 1：1 の比でランダム化した（デュピルマブ 200/300 mg q4w＋TCS 群：83 名、プラセボ＋TCS 群：79 名）。プラセボ＋TCS 群の 1 名が安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団から除外された。抗デュピルマブ抗体（ADA）解析対象集団は 143 名であり、その内訳はデュピルマブ 200/300 mg q4w＋TCS 群が 74 名、プラセボ＋TCS 群が 69 名であった。

**診断並びに主な選択及び除外基準：**

本治験の Part B には、スクリーニング来院時に生後 6 か月以上 6 歳未満であり、AD に対する外用薬による治療効果が不十分であった旨の直近の記録を有する中等症から重症の AD 患者を組み入れた。また、適格性基準として、ベースラインの掻破／かゆみ数値評価スケール（NRS）スコアの日内最悪値の週平均が 4 以上であり、スクリーニング及びベースライン来院時に、IGA スコアが 3 以上、EASI スコアが 16 以上、及び体表面積（BSA）に占める AD 病変の割合が 10%以上であることとした。

**治験薬、用量及び投与方法：**

- デュピルマブ 200/300 mg を q4w で皮下投与
- デュピルマブに対応するプラセボを q4w で皮下投与

**治験薬投与期間：**16 週間

**目的、評価項目、統計手法及び結果：**

| 目的 | 評価項目／変数 | 統計解析 |
|---|---|---|
| 主要 | | |
| • 生後6か月以上6歳未満の中等症から重症のAD患者を対象に、TCS併用下でデュピルマブの複数用量を16週間投与したときの有効性を検証する。 | 米国及び米国参照国では以下の主要評価項目を設定した。<br>• Week 16 で IGA スコアが 0 又は 1（5 段階評価）を達成した被験者の割合<br>EU 及び EU 参照国では以下の 2 つの主要評価項目（co-primary）を設定した。<br>• Week 16 で EASI-75（EASI スコアのベースラインから 75%以上減少）を達成した被験者の割合<br>• Week 16 で IGA スコアが 0 又は 1（5 段階評価）を達成した被験者の割合 | Week 16 で IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合は、ランダム化に用いた層別因子（ベースラインの体重：5 kg 以上 15 kg 未満又は 15 kg 以上 30 kg 未満、ベースラインの疾患重症度：IGA スコアが 3 又は 4、地域／国：北米又は欧州）で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。Week 16 で EASI-75 を達成した被験者の割合でも同様の手順を用いた。 |
| 副次 | | |
| • 生後6か月以上6歳未満の中等症から重症のAD患者を対象に、TCS併用下でデュピルマブの複数用量を16週間投与したときの安全性及び免疫原性を評価する。 | 以下の安全性評価項目を評価した。<br>• Week 16 までの重篤な有害事象（SAE）の発現割合<br>• Week 16 までの皮膚感染 TEAE（ヘルペス感染を除く）の発現割合 | 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）が報告された被験者数及び割合、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、及び身体所見を要約した。 |
| | 免疫原性評価のため、以下の評価項目を設定した。<br>• 免疫原性の変数には、ADA の発現状況、抗体価、中和抗体（NAb）の発現状況、及び評価時点／来院を含めた。<br>さらに、以下の副次有効性評価項目を評価した。 | ADA 陰性、治験薬投与下で発現した ADA 及び治験薬投与下で増強した ADA が認められた被験者数及び割合を、投与群及び ADA 抗体価レベル別に要約した。 |
| | 重要な副次有効性評価項目：<br>• Week 16 で EASI-75 を達成した被験者の割合（EU 又は EU 参照国は該当せず）<br>• ベースラインから Week 16 までの EASI スコアの変化率<br>• ベースラインから Week 16 までの掻破／かゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の変化率 | 二値変数の副次有効性評価項目は、主要評価項目の解析と同様の手法を用いて解析した。連続変数の評価項目（EASI スコア、最悪の掻破／かゆみ NRS スコアなど）は、投与群、ランダム化に用いた層別因子及び関連するベースライン値をモデルに含めた共分散分析を主要解析とした。 |

| 目的 | 評価項目／変数 | 統計解析 |
|---|---|---|
| | その他の副次有効性評価項目<br>• Week 16 で EASI-50（EASI スコアのベースラインから 50%以上減少）を達成した被験者の割合<br>• Week 16 で EASI-90（EASI スコアのベースラインから 90%以上減少）を達成した被験者の割合<br>• ベースラインから Week 16 までの BSA に占める AD 病変の割合の変化量<br>• ベースラインから Week 16 までの SCORing Atopic Dermatitis （SCORAD）スコアの変化率<br>• ベースラインから Week 16 までの掻破／かゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の変化量<br>• Week 16 で掻破／かゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均がベースラインから 4 点以上改善（減少）した被験者の割合<br>• Week 16 で掻破／かゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均がベースラインから 3 点以上改善（減少）した被験者の割合<br>• ベースラインから Week 16 までの皮膚疼痛 NRS スコアの変化量<br>• ベースラインから Week 16 までの睡眠の質 NRS スコアの変化量<br>• ベースラインから Week 16 までの健康関連生活の質の変化量（4 歳以上の被験者：Children's Dermatology Life Quality Index［CDLQI］スコア、4 歳未満の被験者：Infants' Dermatitis Quality of Life Index［IDQOL］スコア）<br>• ベースラインから Week 16 までの Dermatitis Family Impact（DFI）質問票スコアの変化量<br>• ベースラインから Week 16 までの患者自身による湿疹評価（POEM）スコアの変化量<br>• AD に対する外用薬の使用－ベースラインから Week 16 までの TCS 無投与日数の割合<br>• Week 16 までの low potency TCS の週平均使用量<br>• ベースラインから Week 16 までの保護者の平均欠勤日数<br>• Week 16 までの medium 又は high potency TCS の週平均使用量 | |

**結果の概要及び結論 ：**

**人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性：**

Part B の被験者の人口統計学的特性は、年齢、人種、民族及び地域などに関し、両投与群間でおおむね均衡していた。ほとんどの被験者は 2 歳以上 6 歳未満（2 歳以上 6 歳未満：93.2%、生後 6 か月以上 2 歳未満：6.8%）であった。プラセボ＋TCS 群では男児（69.6%）が多かったが、デュピルマブ 200/300 mg q4w＋TCS 群では男児（53.0%）と女児（47.0%）の割合は同程度であった。本治験に組み入れられた被験者の多くは白人（68.5%）であり、黒人又はアフリカ系アメリカ人（18.5%）も十分に組み入れられていた。本治験を実施した 2 つの地域（北米及び欧州）のうち、北米（米国）で組み入れた被験者は 64.2%、欧州で組み入れた被験者は 35.8%であった。

Part B の被験者のベースラインの疾患特性は、疾患の程度、徴候の重症度、そう痒、不眠及び疼痛などの症状の重症度、並びに AD の罹病期間などの様々な疾患重症度尺度に関して、2 つの投与群間で均衡していた。

**治験薬への曝露：**

治験薬の投与回数は 2 つの投与群で同様であり、治験実施計画書で規定された全 4 回の治験薬投与を受けた被験者は、デュピルマブ 200/300 mg q4w＋TCS 群で 80/83 名（96.4%）、プラセボ＋TCS 群で 73/78 名（93.6%）であった。平均曝露期間（標準偏差［SD］）も同程度（デュピルマブ 200/300 mg q4w＋TCS 群：112.1［7.84］日、プラセボ＋TCS 群：110.7［9.81］日）であり、予定投与期間の 112 日に近かった。

**有効性の結果：**

最大の解析対象集団において、主要評価項目及び全ての重要な副次有効性評価項目（Week 16 で IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合［主要評価項目］、Week 16 で EASI-75 を達成した被験者の割合［EU 及び EU 参照国では 2 つの主要評価項目（co-primary）の 1 つ、米国及び米国参照国では重要な副次有効性評価項目］、ベースラインから Week 16 までの EASI スコアの変化率［重要な副次有効性評価項目］、ベースラインから Week 16 までの掻破／かゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の変化率［重要な副次有効性評価項目］）で、プラセボ＋TCS 群に対するデュピルマブ 200/300 mg q4w＋TCS 群の優越性が示された。以下の要約表に示すとおり、事前に規定した階層的検定では、徴候の重症度及び範囲、そう痒、皮膚疼痛及び睡眠の質の程度、並びに患者及び保護者の両方の生活の質などの AD の様々な指標を評価した全ての有効性評価項目で、p 値は 0.0001 以下であった。

| | Testing Order | Endpoints | Placebo (N=79) | Dupilumab (N=83) | Treatment Difference (95% CI) P-value[1] |
|---|---|---|---|---|---|
| **Primary Endpoint** | **1** | **Proportion of patients with IGA score of 0 or 1 at Week 16, n (%)** | 3 (3.9%) | 23 (27.7%) | 23.8% (13.27%, 34.37%) <0.0001 |
| **Co-primary Endpoint[2]** | **2** | **Proportion of patients achieving EASI-75 at Week 16, n (%)** | 8 (10.7%) | 44 (53.0%) | 42.3% (29.47%, 55.16%) <0.0001 |
| **Secondary Endpoints** | **3** | **Percent change from baseline in EASI score at Week 16, LS** | -19.6 (5.13) | -70.0 (4.85) | -50.4 (-62.38, -38.40) <0.0001 |

| | Testing Order | Endpoints | Placebo (N=79) | Dupilumab (N=83) | Treatment Difference (95% CI) P-value[1] |
|---|---|---|---|---|---|
| **in the statistical testing hierarchy** | | **mean (SE)** | | | |
| | **4** | **Percent change from baseline in worst scratch/itch NRS at Week 16, LS mean (SE)** | -2.2 (5.22) | -49.4 (5.03) | -47.1 (-59.47, -34.79) <0.0001 |
| | **5** | **Proportion of patients with improvement (reduction) of worst scratch/itch NRS ≥4 from baseline at Week 16, n (%)** | N=78 7 (8.9%) | N=83 40 (48.1%) | 39.2% (26.18%, 52.27%) <0.0001 |
| | **6** | **Proportion of patients with improvement (reduction) worst scratch/itch NRS ≥3 from baseline at Week 16, n (%)** | N=78 8 (9.9%) | N=83 44 (53.3%) | 43.3% (30.03%, 56.67%) <0.0001 |
| | **7** | **Proportion of patients with EASI-50 at Week 16, n(%)** | 16 (20.2%) | 57 (68.7%) | 48.5% (35.03%, 62.00%) <0.0001 |
| | **8** | **Proportion of patients with EASI-90 at Week 16, n(%)** | 2 (2.8%) | 21 (25.3%) | 22.5% (12.37%, 32.60%) 0.0001 |
| | **9** | **Change from baseline in percent BSA affected by AD at Week 16, LS mean (SE)** | -10.7 (2.93) | -35.0 (2.82) | -24.3 (-31.20, -17.33) <0.0001 |
| | **10** | **Change from baseline in POEM at Week 16, LS mean (SE)** | -3.8 (0.92) | -12.9 (0.89) | -9.1 (-11.26, -6.89) <0.0001 |
| | **11** | **Percent change from baseline in SCORAD at Week 16, LS mean (SE)** | -16.2 (3.54) | -54.7 (3.39) | -38.4 (-46.65, -30.21) <0.0001 |
| | **12** | **Change from baseline in patient's sleep quality NRS at Week 16, LS mean (SE)** | 0.3 (0.26) | 2.0 (0.25) | 1.7 (1.09, 2.32) <0.0001 |
| | **13** | **Change from baseline in patient's skin pain NRS at Week 16, LS mean (SE)** | -0.6 (0.30) | -3.9 (0.30) | -3.3 (-4.03, -2.60) <0.0001 |
| | **14** | **Change from baseline in DFI at Week 16, LS mean (SE)** | -2.7 (0.84) | -10.5 (0.81) | -7.8 (-9.79, -5.81) <0.0001 |
| | **15** | **Change from baseline in CDLQI at Week 16, LS mean (SE)[3]** | N=38 -2.5 (1.66) | N=47 -10.0 (1.56) | -7.5 (-10.29, -4.75) <0.0001 |
| | **16** | **Change from baseline in IDQOL at Week 16, LS mean (SE)[3]** | N=41 -2.0 (1.08) | N=36 -10.9 (1.16) | -9.00 (-11.71, -6.20) <0.0001 |

Abbreviations: AD=atopic dermatitis; BSA=body surface area; CDLQI=Childrens' Dermatology Life Quality Index; CI=confidence interval; DFI= Dermatitis Family Impact Questionnaire; EASI=Eczema Area and Severity Index; EASI-50=50% reduction in EASI; EASI-75=75% reduction in EASI; EASI-90=90% reduction in EASI; FAS=full analysis set; IDQOL=Infants' Dermatology Quality of Life Index; IGA=Investigator Global Assessment; LS=least squares; NRS=numerical rating scale; SCORAD=SCORing Atopic Dermatitis; SE=standard error; POEM=Patient Oriented Eczema Measure.

[1] P-value vs placebo. For the primary analysis using the FAS, each hypothesis was formally tested only if the preceding one was significant at the 2-sided 0.05 significance level.

[2] Co-primary endpoint for EU and EU reference market countries only, key secondary endpoint for US and US reference market countries.

[3] CDLQI was assessed for patients ≥4 years old and IDQOL was assessed for patients <4 years old.

全体集団での解析結果と同様に、重症 AD（ベースラインの IGA スコアが 4）の被験者において、デュピルマブ 200/300 mg q4w＋TCS 群はプラセボ＋TCS 群と比較して、全ての主要評価項目及び副次評価項目に対して名目上の有意な改善（名目上の p 値：$p < 0.05$）を示す一貫した傾向が認められた。重

症 AD の被験者集団において、徴候の重症度及び範囲、そう痒、皮膚疼痛及び睡眠の質の程度、並びに患者及び保護者の両方の生活の質への影響などの AD の様々な指標で改善が認められた。

**安全性の結果：**

| | **Placebo + TCS (N=78)** | **Dupilumab 200/300mg q4w + TCS (N=83)** |
|---|---|---|
| Any TEAE | 58 (74.4%) | 53 (63.9%) |
| Any drug related TEAE | 5 (6.4%) | 9 (10.8%) |
| Any TEAE leading to discontinuation of study drug permanently | 1 (1.3%) | 1 (1.2%) |
| Maximum intensity for any TEAE, n(%) | | |
| MILD | 22 (28.2%) | 30 (36.1%) |
| MODERATE | 26 (33.3%) | 21 (25.3%) |
| SEVERE | 10 (12.8%) | 2 (2.4%) |
| Any death | 0 | 0 |
| Any TE SAE | 4 (5.1%) | 0 |
| Any drug related TE SAE | 0 | 0 |
| Any TE SAE leading to discontinuation of study drug permanently | 0 | 0 |

Abbreviations: q4w=every 4 weeks; SAE=serious adverse event; TCS=topical corticosteroids; TE=treatment-emergent; TEAE=treatment-emergent adverse event.

本治験において、デュピルマブ 200/300 mg q4w＋TCS 投与は、生後 6 か月以上 6 歳未満の AD の被験者に対して良好な忍容性を示し、安全性プロファイルは、児童（6 歳以上 12 歳未満）、思春期（12 歳以上 18 歳未満）及び成人患者と同様であった。当該年齢集団に特異的な新たな安全性シグナルは同定されなかった。

16 週間の投与期間中に 1 件以上の TEAE が認められた被験者の割合は、プラセボ＋TCS 群と比べてデュピルマブ 200/300 mg q4w＋TCS 群で低かった。最も発現割合が高かった TEAE（器官別大分類［SOC］）は「感染症および寄生虫症」であり、その発現割合はプラセボ＋TCS 群（51.3%［40/78 名］）と比べて、デュピルマブ 200/300 mg q4w＋TCS 群（42.2%［35/83 名］）で低かった。次いで発現割合が高かった TEAE（SOC）は「皮膚および皮下組織障害」であり、その発現割合はプラセボ＋TCS 群（35.9%［28/78 名］）と比べて、デュピルマブ 200/300 mg q4w＋TCS 群（20.5%［17/83 名］）で低かった。この差は主に AD の増悪によるもので、アトピー性皮膚炎［PT］はデュピルマブ 200/300 mg q4w＋TCS 群（13.3%［11/83 名］）と比べてプラセボ＋TCS 群（32.1%［25/78 名］）で多く認められた。

16 週間の投与期間中に 1 件以上の治験薬投与下で発現した SAE が認められた被験者の割合は、全体として低かった（デュピルマブ 200/300 mg q4w＋TCS 群 : 0%、プラセボ群＋TCS 群 : 5.1%［4/78 名］）。

16 週間の投与期間中に治験薬投与中止に至った TEAE を発現した被験者は、各投与群で 1 名であった。

注射部位反応（高位語［HLT］）の発現割合は低く、16 週間の投与期間中に注射部位反応（HLT）が認められた被験者は各投与群で 2 名であった。重度又は重篤な注射部位反応、並びに注射部位反応により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。アナフィラキシー反応を含め、デュピルマブとの因果関係が否定できない全身性過敏症の報告はなかった。

結膜炎の発現割合はプラセボ＋TCS 群と比較してデュピルマブ 200/300 mg q4w＋TCS 群で高かった。これらの事象は重篤ではなく、重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。結膜炎により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

デュピルマブ 200/300 mg q4w＋TCS 群に重篤な感染症の TEAE は認められなかった。ヘルペス感染（HLT）の発現割合は低く、デュピルマブ 200/300 mg q4w＋TCS 群（6.0%［5/83 名］）及びプラセボ＋TCS 群（5.1%［4/78 名］）で同程度であった。皮膚感染 TEAE（ヘルペス感染を除く）の発現割合は、デュピルマブ 200/300 mg q4w＋TCS 群（12.0%［10/83 名］）よりプラセボ＋TCS 群（24.4%［19/78 名］）で 2 倍高かった。

デュピルマブの忍容性は、ベースライン時に AD の重症度が重度（IGA スコアが 4）であった被験者及び 2 歳未満の被験者を含む様々な部分集団全体でおおむね良好であった。

血液生化学検査及び血液学的検査（平均値及び中央値）は、各来院時とベースラインでおおむね一致、又はベースラインからの変動は小さかった。デュピルマブを投与された被験者に一過性の好酸球数増加が認められたが、これらの増加は SAE 及び治験薬投与中止と関連しなかったため、臨床的に重要ではないと判断された。

バイタルサイン及び身体所見では、臨床的に重要な変化又は投与群間の差は認められなかった。

**薬物動態の結果：**

デュピルマブ濃度の平均値の経時的推移は、ベースラインの体重が 15 kg 未満でデュピルマブ 200 mg を q4w で投与された被験者とベースラインの体重が 15 kg 以上でデュピルマブ 300 mg を q4w で投与された被験者で類似したプロファイルを示した。デュピルマブ 300 mg q4w 群のデュピルマブの血清中濃度は Week 12 までに定常状態に達したが、デュピルマブ 200 mg q4w 群では Week 12 から Week 16 までの間にデュピルマブ濃度の平均値の上昇が見られた。両投与群における Week 16 での血清中デュピルマブのトラフ濃度（$C_{trough}$）の累積は、Week 4 と比較して約 2 倍であった。

本治験で検討した体重区分によるデュピルマブの用法・用量により、様々な体重の被験者で類似した曝露量が得られた。Week 16 でのデュピルマブの $C_{trough}$（平均値 ± SD）は、デュピルマブ 200 mg を q4w で投与された体重 15 kg 未満の被験者（109 ± 50.8 mg/L）とデュピルマブ 300 mg を q4w で投与された体重 15 kg 以上の被験者（110 ± 42.8 mg/L）で同程度であった。Week 16 での $C_{trough}$ の分布も、各投与群内のベースラインの体重区分間で類似していた。

**免疫原性の結果：**

治験薬投与下で発現した ADA は、デュピルマブを投与された被験者 1 名（1.4%）に認められた。その ADA 反応は低抗体価で判定不能な反応であり、NAb は陰性であった。治験薬投与下で増強された ADA が認められた被験者はいなかった。治験薬投与下で発現した ADA の発現割合が低かったため、免疫原性と機能性デュピルマブ濃度の関連性については結論には至らなかった。

**結論：**

- 本治験では中等症から重症の AD 患者が組み入れられ、この被験者集団はベースラインの疾患重症度が高く、併存するアレルギー性疾患を有し、全身性ステロイド薬又は全身性非ステロイド性免疫抑制薬の前治療歴を有する患者が多かった。
- 本治験対象集団において、生後 6 か月以上 6 歳未満の中等症から重症の AD 被験者に対するデュピルマブ 200/300 mg q4w の用法・用量の有効性が示された。様々な医師報告及び患者報告アウトカムで、プラセボと比較して統計的に有意かつ臨床的に意義のある改善が示されたことにより、有効性が裏付けられた。これらの改善には、AD 病変の範囲及び重症度、そう痒、並びに皮膚疼痛の改善が含まれる。被験者と保護者の睡眠の質及び生活の質でも改善が認められた。感度分析で確認されたように、本治験では様々な部分集団で一貫した頑健な有効性が示された。特に、一貫した有効性は重症 AD（ベースラインの IGA スコアが 4）の被験者集団で認められた。
- デュピルマブ 200/300 mg q4w 投与の忍容性は良好で、安全性プロファイルは許容可能なものであった。有害事象プロファイルは成人及び高年齢の小児集団（6 歳以上 18 歳未満）で認められたものと同様であった。当該年齢集団に特異的な新たな安全性シグナルは同定されなかった。デュピルマブの忍容性は、2 歳未満の被験者及びベースライン時に重症 AD を有する被験者を含む部分集団全体で一貫して良好であった。
- 生後 6 か月以上 6 歳未満の被験者におけるデュピルマブの PK 及び濃度－反応関係は、成人、思春期（12 歳以上 18 歳未満）並びに 6 歳以上 12 歳未満の中等症又は重症の AD 患者を対象に実施したランダム化、プラセボ対照試験から予測された結果と一致していた。
- 生後 6 か月以上 6 歳未満の中等症から重症の AD を有する被験者でのデュピルマブの免疫原性は低く、免疫原性がデュピルマブの曝露量、有効性又は安全性に対して臨床的に意味のある影響を及ぼすエビデンスは認められなかった。
- 本治験の結果全体から、アンメットメディカルニーズが高い低年齢の被験者集団において、デュピルマブのベネフィット・リスクプロファイルは良好であることが示唆された。

## 2.6.2 有害事象

安全性解析対象集団における 16 週間の投与期間中の全ての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の集計表を、それぞれ表 11 及び表 12 に示す。

本治験中に死亡例の報告はなかった。SAE の一覧を Module 5.3.5.4 CTD 2.7.6 Listing [1.5.2]に示す。

表 11 - 16 週間の投与期間中の全ての TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）
- 安全性解析対象集団（R668-AD-1539 試験 Part B）

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo + TCS<br>(N=78) | Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS<br>(N=83) |
|---|---|---|
| Any event | 58 (74.4) | 53 (63.9) |
| 感染症および寄生虫症 | 40 (51.3) | 35 (42.2) |
| 上咽頭炎 | 7 (9.0) | 7 (8.4) |
| 上気道感染 | 6 (7.7) | 5 (6.0) |
| 伝染性軟属腫 | 2 (2.6) | 4 (4.8) |
| 結膜炎 | 0 | 3 (3.6) |
| ウイルス性胃腸炎 | 0 | 3 (3.6) |
| 膿痂疹 | 6 (7.7) | 3 (3.6) |
| ヘルペスウイルス感染 | 0 | 2 (2.4) |
| 水痘 | 0 | 2 (2.4) |
| 気管支炎 | 0 | 1 (1.2) |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 1 (1.3) | 1 (1.2) |
| 蜂巣炎 | 1 (1.3) | 1 (1.2) |
| コロナウイルス感染 | 0 | 1 (1.2) |
| 感染性クループ | 1 (1.3) | 1 (1.2) |
| 感染性皮膚炎 | 1 (1.3) | 1 (1.2) |
| ウイルス性角膜炎 | 0 | 1 (1.2) |
| 口腔ヘルペス | 2 (2.6) | 1 (1.2) |
| 中耳炎 | 0 | 1 (1.2) |
| 急性中耳炎 | 2 (2.6) | 1 (1.2) |
| 爪囲炎 | 1 (1.3) | 1 (1.2) |
| 膿疱 | 0 | 1 (1.2) |
| 皮膚感染 | 1 (1.3) | 1 (1.2) |
| 四肢膿瘍 | 1 (1.3) | 0 |
| ブドウ球菌性蜂巣炎 | 1 (1.3) | 0 |
| 耳感染 | 2 (2.6) | 0 |
| ヘルペス性状湿疹 | 1 (1.3) | 0 |
| せつ | 1 (1.3) | 0 |
| 胃腸炎 | 1 (1.3) | 0 |
| 性器カンジダ症 | 1 (1.3) | 0 |
| 単純ヘルペス | 1 (1.3) | 0 |
| 咽頭炎 | 1 (1.3) | 0 |
| ＲＳウイルス感染 | 1 (1.3) | 0 |
| ウイルス性気道感染 | 3 (3.8) | 0 |
| 皮膚細菌感染 | 2 (2.6) | 0 |
| ブドウ球菌性膿瘍 | 1 (1.3) | 0 |
| ブドウ球菌性菌血症 | 1 (1.3) | 0 |
| ブドウ球菌感染 | 1 (1.3) | 0 |
| ブドウ球菌皮膚感染 | 3 (3.8) | 0 |
| 重複感染 | 1 (1.3) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo + TCS<br>(N=78) | Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS<br>(N=83) |
|---|---|---|
| ウイルス性上気道感染 | 2 (2.6) | 0 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 (1.3) | 1 (1.2) |
| 皮膚乳頭腫 | 1 (1.3) | 1 (1.2) |
| 血液およびリンパ系障害 | 7 (9.0) | 6 (7.2) |
| リンパ節症 | 6 (7.7) | 3 (3.6) |
| 好酸球増加症 | 0 | 2 (2.4) |
| 好中球減少症 | 0 | 1 (1.2) |
| 皮膚病性リンパ節症 | 1 (1.3) | 0 |
| 免疫系障害 | 2 (2.6) | 2 (2.4) |
| 食物アレルギー | 0 | 1 (1.2) |
| 乳アレルギー | 0 | 1 (1.2) |
| 過敏症 | 2 (2.6) | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 1 (1.3) | 1 (1.2) |
| 食欲減退 | 1 (1.3) | 1 (1.2) |
| 精神障害 | 2 (2.6) | 1 (1.2) |
| 悪夢 | 1 (1.3) | 1 (1.2) |
| 易刺激性 | 1 (1.3) | 0 |
| 神経系障害 | 1 (1.3) | 1 (1.2) |
| 頭痛 | 1 (1.3) | 1 (1.2) |
| 眼障害 | 3 (3.8) | 3 (3.6) |
| 眼瞼炎 | 0 | 2 (2.4) |
| アレルギー性結膜炎 | 0 | 1 (1.2) |
| 眼刺激 | 1 (1.3) | 0 |
| 眼部腫脹 | 1 (1.3) | 0 |
| 眼瞼浮腫 | 1 (1.3) | 0 |
| 耳および迷路障害 | 1 (1.3) | 1 (1.2) |
| 耳そう痒症 | 0 | 1 (1.2) |
| 耳垢栓塞 | 1 (1.3) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 15 (19.2) | 9 (10.8) |
| 鼻漏 | 1 (1.3) | 4 (4.8) |
| 喘息 | 5 (6.4) | 3 (3.6) |
| 鼻出血 | 0 | 1 (1.2) |
| 上気道咳症候群 | 0 | 1 (1.2) |
| アデノイド肥大 | 1 (1.3) | 0 |
| 息詰まり | 1 (1.3) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo + TCS<br>(N=78) | Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS<br>(N=83) |
|---|---|---|
| 咳嗽 | 5 (6.4) | 0 |
| 発声障害 | 1 (1.3) | 0 |
| 鼻閉 | 1 (1.3) | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 1 (1.3) | 0 |
| アレルギー性鼻炎 | 1 (1.3) | 0 |
| 扁桃肥大 | 1 (1.3) | 0 |
| 喘鳴 | 2 (2.6) | 0 |
| 胃腸障害 | 6 (7.7) | 8 (9.6) |
| 齲歯 | 0 | 4 (4.8) |
| 便秘 | 0 | 2 (2.4) |
| 腹部不快感 | 0 | 1 (1.2) |
| 下痢 | 2 (2.6) | 1 (1.2) |
| 歯痛 | 0 | 1 (1.2) |
| 腹痛 | 1 (1.3) | 0 |
| 胃炎 | 1 (1.3) | 0 |
| 口唇腫脹 | 1 (1.3) | 0 |
| 嘔吐 | 2 (2.6) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 28 (35.9) | 17 (20.5) |
| アトピー性皮膚炎 | 25 (32.1) | 11 (13.3) |
| 脱毛症 | 0 | 1 (1.2) |
| 血管浮腫 | 0 | 1 (1.2) |
| 皮膚炎 | 0 | 1 (1.2) |
| 接触皮膚炎 | 1 (1.3) | 1 (1.2) |
| 紅斑 | 1 (1.3) | 1 (1.2) |
| 毛髪成長異常 | 0 | 1 (1.2) |
| 睫毛眉毛脱落症 | 0 | 1 (1.2) |
| 爪ジストロフィー | 0 | 1 (1.2) |
| 口囲皮膚炎 | 0 | 1 (1.2) |
| 皮膚灼熱感 | 0 | 1 (1.2) |
| 蕁麻疹 | 4 (5.1) | 1 (1.2) |
| 水疱 | 1 (1.3) | 0 |
| 寒冷蕁麻疹 | 1 (1.3) | 0 |
| 特発性蕁麻疹 | 1 (1.3) | 0 |
| 爪甲剥離症 | 1 (1.3) | 0 |
| 点状出血 | 1 (1.3) | 0 |
| そう痒症 | 1 (1.3) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2 (2.6) | 3 (3.6) |
| 足変形 | 1 (1.3) | 2 (2.4) |
| 成長痛 | 0 | 1 (1.2) |
| 膝関節変形 | 1 (1.3) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo + TCS<br>(N=78) | Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS<br>(N=83) |
|---|---|---|
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 1 (1.3) | 0 |
| 停留精巣 | 1 (1.3) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 9 (11.5) | 5 (6.0) |
| 疲労 | 0 | 1 (1.2) |
| 注射部位紅斑 | 0 | 1 (1.2) |
| 注射部位腫脹 | 0 | 1 (1.2) |
| 発熱 | 7 (9.0) | 1 (1.2) |
| 血管穿刺部位腫脹 | 0 | 1 (1.2) |
| 注射部位浮腫 | 1 (1.3) | 0 |
| 注射部位蕁麻疹 | 1 (1.3) | 0 |
| 臨床検査 | 1 (1.3) | 2 (2.4) |
| ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性 | 0 | 1 (1.2) |
| 白血球数増加 | 0 | 1 (1.2) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 (1.3) | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 4 (5.1) | 3 (3.6) |
| 口唇損傷 | 0 | 2 (2.4) |
| 皮膚裂傷 | 1 (1.3) | 1 (1.2) |
| 挫傷 | 1 (1.3) | 0 |
| 頭部損傷 | 1 (1.3) | 0 |
| 関節脱臼 | 1 (1.3) | 0 |

TEAE: Treatment-emergent adverse event, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC: System organ class, PT: Preferred term, q4w: Every 4 weeks, TCS: Topical corticosteroids
MedDRA/J 23.1
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT in the dupilumab group.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_03_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_socpt_w16_1539b_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_w16_1539b_s_t_teae_i.rtf (03AUG2022 1:44)

表 12 - 16 週間の投与期間中の治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）- 安全性解析対象集団（R668-AD-1539 試験 Part B）

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo + TCS<br>(N=78) | Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS<br>(N=83) |
|---|---|---|
| Any event | 5 (6.4) | 9 (10.8) |
| 感染症および寄生虫症 | 2 (2.6) | 4 (4.8) |
| 結膜炎 | 0 | 3 (3.6) |
| ヘルペスウイルス感染 | 0 | 1 (1.2) |
| 膿痂疹 | 1 (1.3) | 0 |
| ＲＳウイルス感染 | 1 (1.3) | 0 |
| ブドウ球菌感染 | 1 (1.3) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term n(%) | Placebo + TCS<br>(N=78) | Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS<br>(N=83) |
|---|---|---|
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 1 (1.2) |
| 好酸球増加症 | 0 | 1 (1.2) |
| 眼障害 | 0 | 1 (1.2) |
| 眼瞼炎 | 0 | 1 (1.2) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 (2.6) | 2 (2.4) |
| 紅斑 | 0 | 1 (1.2) |
| 毛髪成長異常 | 0 | 1 (1.2) |
| アトピー性皮膚炎 | 2 (2.6) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (2.6) | 2 (2.4) |
| 注射部位紅斑 | 0 | 1 (1.2) |
| 注射部位腫脹 | 0 | 1 (1.2) |
| 注射部位浮腫 | 1 (1.3) | 0 |
| 注射部位蕁麻疹 | 1 (1.3) | 0 |

TEAE: Treatment-emergent adverse event, IMP: Investigational medicinal product, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC: System organ class, PT: Preferred term, q4w: Every 4 weeks, TCS: Topical corticosteroids
MedDRA/J 23.1
n (%) = number and percentage of participants with at least one treatment-emergent treatment-related adverse event
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT in the dupilumab group.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_03_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_socpt_w16_1539b_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_w16_1539b_s_t_terelae_i.rtf (03AUG2022 1:44)

## 2.6.3 個別症例の詳細

SAE の個別症例の詳細を Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B Final CSR [Section 8]に示す。

## 2.7 R668-AD-1434 試験：生後 6 か月以上 18 歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象とした第 3 相非盲検延長試験（First-step analysis CSR［12 歳以上 18 歳未満］、海外試験／参考資料）

Module [5.3.5.2-1]

### 2.7.1 概要

**治験実施計画書の識別コード**：R668-AD-1434

**治験の標題**：

An Open-Label Extension Study to Assess the Long-Term Safety and Efficacy of Dupilumab in Patients ≥6 Months to <18 Years of Age with Atopic Dermatitis

生後 6 か月以上 18 歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象としたデュピルマブの長期安全性及び有効性を評価する非盲検延長試験

**治験責任医師又は治験調整医師**：[redacted], MD

**治験実施医療機関**：北米及び欧州連合の複数施設

**公表文献**：治験総括報告書作成時点で該当なし

**治験期間**：

**最初の被験者の組入れ日**：2015 年 10 月 15 日

First-step analysis **のデータカットオフ日**：2018 年 4 月 21 日

**開発のフェーズ**：第 3 相

**目的**：

**主要目的**

- 小児のアトピー性皮膚炎（AD）患者を対象にデュピルマブの長期安全性を評価する。

**副次目的**

- 小児の AD 患者を対象にデュピルマブの長期有効性を評価する。
- 小児の AD 患者を対象にデュピルマブ再投与後の血清中機能性デュピルマブのトラフ濃度及び免疫原性を評価する。

**治験方法**：

本治験は、小児の AD 患者を対象にデュピルマブを反復皮下投与したときの長期安全性、有効性、薬物動態（PK）及び免疫原性を検討する非盲検延長（OLE）試験である。

本 first-step analysis に関する治験総括報告書における治験対象集団は、先行するデュピルマブの臨床試験（R668-AD-1607 試験、R668-AD-1412 試験及び R668-AD-1526 試験）に参加していた 12 歳以上 18 歳未満の AD 患者であった。本治験は、スクリーニング期間（28 日間）、投与期間（被験者の参加国・地域の規制当局から当該被験者の年齢層に対するデュピルマブの使用に関する承認を取得するまで継続される）及び後観察期間（12 週間）で構成された。

**被験者数**：

**予定**：該当なし*

**治験実施計画書の識別コード：**R668-AD-1434

**組入れ**：275 名

**解析**：275 名

*本 OLE 試験では、先行試験で組み入れられ治験を完了した被験者の数、及び OLE 試験への移行に関する基準を満たした被験者の数によるため、予定被験者数は設定しなかった。

**治験対象集団**

先行するデュピルマブの臨床試験に参加した 12 歳以上 18 歳未満の AD 患者

**治験治療：**

**被験薬**

**用量／投与経路／スケジュール**

デュピルマブ 150 mg/mL バイアル製剤：2.0 mL（デュピルマブ 300 mg）を採取可能なデュピルマブ 150 mg/mL 溶液 2.5 mL が充填された 5 mL バイアル

デュピルマブ 150 mg/mL プレフィルドシリンジ製剤：デュピルマブ 150 mg/mL 溶液 2.0 mL（デュピルマブ 300 mg）を投与可能な 2.25 mL の単回使用の針キャップ付きガラス製プレフィルドシリンジ

デュピルマブ 175 mg/mL プレフィルドシリンジ製剤：デュピルマブ 175 mg/mL 溶液 1.14 mL（デュピルマブ 200 mg）を投与可能な 1 mL の単回使用の針キャップ付きガラス製プレフィルドシリンジ

デュピルマブは以下の用量及び投与間隔で皮下投与した。

- 治験実施計画書改訂第 1 版の発効後に本治験に組み入れられた 12 歳以上 18 歳未満の被験者に対しては、300 mg の 4 週毎に 1 回（q4w）投与を開始した。
- 治験実施計画書改訂第 1 版の発効時に既に本治験に組み入れられており、2 mg/kg 又は 4 mg/kg のいずれかの用量が投与されていた被験者に対しては、300 mg q4w 投与に切り替えた。
- 治験実施計画書改訂第 1 版に従い、300 mg q4w 投与で効果不十分であった被験者に対しては、以下のとおり増量した。
  - 体重が 60 kg 以上の被験者：300 mg 隔週 1 回（q2w）
  - 体重が 60 kg 未満の被験者：200 mg q2w

**プラセボ**

**投与経路／スケジュール**

本治験では、プラセボを投与しなかった。

**救済治療**

医学的に必要な場合（耐え難い AD 症状のコントロール、AD の再燃に対する治療など）には、治験担当医師の判断で被験者に AD に対する救済治療を実施した。治験担当医師は、救済治療開始前に医師による全般評価（IGA）を実施し、IGA スコアが 3 以上の被験者に対してのみ救済治療を開始することが推奨された。

**治験実施計画書の識別コード：**R668-AD-1434

**評価基準：**

**主要評価項目**

最終来院までの治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現割合及び発現率（人年当たりの事象に基づく）とした。

発現率は以下のとおり算出した。

- 人年当たりの TEAE 発現率：TEAE 期間の TEAE 発現件数を総人年で除したものと定義した。総人年は、全ての被験者に対する OLE 試験の TEAE 期間の合計として算出した。
- 人年当たり 1 件以上の TEAE を発現した被験者の数：1 件以上の TEAE を発現した被験者の数を治験対象集団の総人年で除したものと定義し、TEAE の初回発現リスクを示す。TEAE を発現した被験者については、人年は TEAE 初回発現日までの期間を算出した。TEAE を発現しなかった被験者については、人年は TEAE 期間に相当した。

**重要な副次評価項目**

- ベースラインから最終来院までの治験薬投与下で発現した重篤な有害事象（SAE）の発現割合
- ベースラインから最終来院までの治験薬投与下で発現した特に注目すべき有害事象（AESI）の発現割合
- ベースライン後の各来院時における IGA スコアが 0 又は 1（消失又はほぼ消失）を達成した被験者の割合
- ベースライン後の各来院時における Eczema Area and Severity Index（EASI）-75（EASI スコアの先行試験のベースラインから 75%以上減少）を達成した被験者の割合
- ベースライン後の各来院時における EASI スコアのベースラインからの変化量及び変化率
- ベースライン後の各来院時における体表面積（BSA）に占める AD 病変の割合のベースラインからの変化量
- ベースライン後の各来院時における SCORing Atopic Dermatitis（SCORAD）スコアのベースラインからの変化率
- ベースライン後の各来院時におけるそう痒数値評価スケール（NRS）スコアのベースラインからの変化率
- 4 歳以上の被験者：評価が予定されているベースライン後の各来院時における Children's Dermatology Life Quality Index（CDLQI）スコアのベースラインからの変化量

注：本 first-step analysis に関する概要では、重要な副次評価項目のみ記載した。

**手順及び評価：**

有害事象、AESI、身体所見（体重及び身長の測定を含む）、バイタルサイン、12 誘導心電図（ECG）、眼科検査及び臨床検査より、安全性を評価した。

IGA（AD の重症度）、EASI、SCORAD、BSA に占める AD 病変の割合、コントロール良好な週、AD の再燃、CDLQI、患者自身による湿疹評価（POEM）、Patient Global Assessment of Disease Status（PGAD）及び Patient Global Assessment of Treatment Effect（PGAT）より、有効性を評価した。

PK、抗デュピルマブ抗体（ADA）、ワクチン反応及びバイオマーカー解析用、並びに探索的研究用に血清検体を採取した。

**治験実施計画書の識別コード：**R668-AD-1434

**統計手法：**

治験薬が投与された全ての被験者を安全性解析対象集団とした。有効性、投与遵守／投与状況及び全ての安全性評価項目は、安全性解析対象集団を用いて解析した。

治験薬の初回投与後に少なくとも 1 回の欠測ではない薬物濃度の結果が得られた全ての被験者を PK 解析対象集団とした。

治験薬が投与され、治験薬の初回投与後に少なくとも 1 回の欠測ではない ADA の結果が得られた全ての被験者を ADA 解析対象集団とした。

安全性の解析は記述統計を用いて実施した。臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導 ECG について、臨床的に重要な検査異常値の数及び割合、並びにシフトテーブルを作成した。有害事象は、100 人年当たりの発現件数及び 100 人年当たり 1 件以上の有害事象を発現した被験者の数でも評価した。

PK 及び ADA は記述統計を用いて解析した。

**要約：**

**被験者の内訳**

合計 275 名の思春期（12 歳以上 18 歳未満）患者を本治験に組み入れた。その内訳は、第 1b 相 R668-AD-1607 試験から移行した被験者が 38 名（13.8%）、第 2a 相 R668-AD-1412 試験から移行した被験者が 36 名（13.1%）、第 3 相 R668-AD-1526 試験から移行した被験者が 201 名（73.1%）であった。先行試験でデュピルマブが投与された被験者は 206 名（74.9%）、プラセボが投与された被験者は 69 名（25.1%）であった。先行試験でデュピルマブが投与された被験者のデュピルマブの用法・用量は、2 mg/kg 毎週 1 回又は 4 mg/kg 毎週 1 回（R668-AD-1412 試験）、200 mg q2w、300 mg q2w 又は 300 mg q4w（R668-AD-1526 試験）、200 mg q2w 又は 300 mg q2w（R668-AD-1607 試験）であった。

**安全性の結果**

本治験の結果、思春期の被験者におけるデュピルマブの長期投与に関連する安全性プロファイルは、R668-AD-1526 試験で思春期の被験者を対象にデュピルマブを 16 週間投与したときの安全性プロファイルと一致することが示された。成人と比較して思春期の被験者集団で、デュピルマブの長期投与に関連する新たな安全性シグナルは同定されなかった。

本治験では、死亡した被験者はいなかった。治験期間中に 4/275 名（1.5%）に SAE が認められた。注射部位蜂巣炎を除き、いずれの SAE も治験薬との因果関係が否定された（注射部位蜂巣炎の SAE は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定されたが、治験依頼者の見解では治験薬との因果関係ありと判定された）。いずれの SAE も治験薬投与中止には至らず、時間の経過とともに消失した。治験期間中に 3/275 名（1.1%）に AESI が認められた。デュピルマブ投与に関連した全身性の過敏症は認められなかった。重度のアレルギー性結膜炎の 1 名を除き、眼障害に関連する AESI は認められなかった。自殺関連事象としてうつ病が 1 件認められたが、基礎疾患と関連があるとみなされた。

以上より、これらの結果は、思春期及び成人患者を対象とした他の治験で得られたデュピルマブの全般的な安全性プロファイルを支持するものである。全体として、思春期の被験者においてデュピルマブによる一般的な感染症、重度若しくは重篤な感染症、又は日和見感染のリスクの増加は認められなかった。また、デュピルマブによる悪性腫瘍のリスクの増加は認められなかった。

血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査の平均値及び中央値は、各来院時でベースラインとおおむね一致していたが、一部でベースラインからの僅かな不規則な変動が認められた。AD の重症度の低下に関連すると考えられる乳酸脱水素酵素の平均値の経時的な低下が認められた。注目すべき点として、好酸球の平均値に意味のある経時的な変化は認められなかった。バイタルサイン、12 誘導 ECG 及び身体所見に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

**治験実施計画書の識別コード：**R668-AD-1434

**有効性の結果**

本治験の結果は、先行するデュピルマブの臨床試験に参加した中等症から重症の AD を有する思春期の被験者におけるデュピルマブの長期有効性を支持するものである。有効性データは、Week 16 で認められた臨床的ベネフィットが Week 52 及び Week 104 での有効性評価において維持されていたことを示している。

デュピルマブは、思春期の被験者に対して AD の様々な指標（徴候、症状及び生活の質）で顕著な臨床的改善を示した。R668-AD-1412 試験から移行した被験者において、IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合は、Week 16 で 15/36 名（41.7%）、Week 52 で 14/34 名（41.2%）であり、EASI-75 を達成した被験者の割合は、Week 16 で 25/36 名（69.4%）、Week 52 で 28/34 名（82.4%）であった。EASI スコアの先行試験（R668-AD-1412 試験）のベースラインからの平均減少率は、Week 16 で 81.87%、Week 52 で 84.49%であった。そう痒 NRS スコアの先行試験（R668-AD-1412 試験）のベースラインからの平均減少率は、Week 16 で 63.85%、Week 52 で 67.16%であった。そう痒 NRS スコアが先行試験（R668-AD-1412 試験）のベースラインから 4 点以上減少又はそう痒 NRS スコアが 0 を達成した被験者の割合は、OLE 試験のベースラインで 9/36 名（25.0%）、Week 16 で 23/34 名（67.6%）、Week 52 で 24/34 名（70.6%）であった。

解析した全ての部分集団で、デュピルマブ投与の効果の一貫性が認められた。有効性評価項目に関して、AD の重症度、体重又は人種による顕著な違いは認められなかった。全身性の救済治療を必要とした被験者はごく僅かであり、AD に対する外用薬の使用は経時的に減少する傾向が見られた。

治験実施計画書改訂第 1 版に従って、デュピルマブ 300 mg q4w 投与で効果不十分であった被験者に対しては、用量を 200 mg q2w 又は 300 mg q2w に増量することが可能であった。本 first-step analysis の時点で既に q2w 投与に増量されていた被験者の割合（52.6%）が高かったことから、この被験者集団では q2w 投与が推奨される用法・用量であることが示唆された。

**抗デュピルマブ抗体の結果**

本治験において、治験薬投与下で発現した ADA は 36/136 名（26.5%）に認められ、ADA 陽性反応の多くは一過性反応かつ低抗体価（1,000 未満）であった。先行試験のベースラインを用いた先行試験別での治験薬投与下で発現した ADA の発現割合は、R668-AD-1607 試験で 3/32 名（9.4%）、R668-AD-1412 試験で 19/35 名（54.3%）、R668-AD-1526 試験で 14/69 名（20.3%）であった。持続性反応は 8/136 名（5.9%）に認められた。本 OLE 試験での先行試験からの時間経過による縦断的評価では、デュピルマブのより頻回かつ持続的な投与により、ADA の抗体価が検出不能又はほぼ検出不能なレベルへ低下した一方で、デュピルマブ濃度がより高い定常状態濃度へ上昇したことから、ADA の抗体価とデュピルマブ濃度は反復投与により最終的に逆の経過をとることが明らかになった。また、これらの被験者において、デュピルマブ濃度の上昇は EASI スコアのベースラインからの変化率で示される薬物効果の増大とも一致していた。

**結論：**

本治験の結果から、思春期の被験者におけるデュピルマブの長期投与の忍容性は概して良好であり、長期安全性プロファイルはデュピルマブを短期間投与した思春期の被験者の安全性プロファイルと同様であることが示唆された。また、思春期の被験者の長期安全性プロファイルは成人被験者と同様であると考えられた。成人の被験者集団と比較して、思春期の被験者集団でデュピルマブの長期投与に関連する新たな安全性シグナルは同定されなかった。本治験に組み入れた思春期患者は、ベースラインの疾患重症度が高く、併存するアレルギー性疾患を有し、全身性免疫抑制薬の前治療歴を有する被験者が多かった。アンメットメディカルニーズが高いこの患者集団では、デュピルマブの長期投与により、実質的かつ持続的な臨床的ベネフィットが得られた。徴候の重症度及び範囲、症状、生活の質など AD の様々な指標で臨床的に意義のある改善が認められた。

### 2.7.2 有害事象

本治験中に死亡例の報告はなかった。SAE の一覧を Module 5.3.5.4 CTD 2.7.6 Listing [1.6.2]に示す。

## 2.8 R668-AD-1434 試験：生後 6 か月以上 18 歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象とした第 3 相非盲検延長試験（Second-step analysis CSR［6 歳以上 12 歳未満］、海外試験／参考資料）

**Module** [5.3.5.2-2]

### 2.8.1 概要

**治験実施計画書の識別コード**：R668-AD-1434

**治験の標題**：

An Open-Label Extension Study to Assess the Long-Term Safety and Efficacy of Dupilumab in Patients ≥6 Months to <18 Years of Age with Atopic Dermatitis

生後 6 か月以上 18 歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象としたデュピルマブの長期安全性及び有効性を評価する非盲検延長試験

**治験責任医師又は治験調整医師**：[redacted], MD

**治験実施医療機関**：北米及び欧州連合の複数施設

**公表文献**：治験総括報告書（CSR）作成時点で該当なし

**治験期間**：

**最初の被験者の組入れ日**：2015 年 10 月 15 日

Second-step analysis **のデータカットオフ日**：2019 年 7 月 22 日

**開発のフェーズ**：第 3 相

**目的**：

**主要目的**

- 小児のアトピー性皮膚炎（AD）患者を対象にデュピルマブの長期安全性を評価する。

**副次目的**

- 小児の AD 患者を対象にデュピルマブの長期有効性を評価する。
- 小児の AD 患者を対象にデュピルマブ再投与後の血清中機能性デュピルマブのトラフ濃度及び免疫原性を評価する。

**治験方法**：

本治験は、先行する AD 患者を対象としたデュピルマブの臨床試験を完了した小児の AD 患者を対象に、デュピルマブを 4 週毎に 1 回（q4w）反復皮下投与したときの長期安全性、有効性、薬物動態（PK）及び免疫原性を検討する第 3 相、非盲検延長（OLE）試験である。本治験は、second-step analysis のデータカットオフ日（2019 年 7 月 22 日）時点で進行中であった。小児の AD 患者を対象としたデュピルマブの先行試験（R668-AD-1652 試験及び R668-AD-1412 試験）に参加していた 6 歳以上 12 歳未満の小児が本治験に移行可能であった。

本治験は、スクリーニング期間（Day −28～Day −1）、投与期間（被験者の参加国・地域の規制当局から当該被験者の年齢層に対するデュピルマブの使用に関する承認を取得するまで継続される）及び後観察期間（12 週間）で構成された。

**治験実施計画書の識別コード：**R668-AD-1434

**被験者数：**

**予定**：280 名

**組入れ**：368 名

**解析**：368 名

**治験対象集団**

先行するデュピルマブの臨床試験に参加し、スクリーニング時の年齢が 6 歳以上 12 歳未満の AD 患者

**治験治療：**

**被験薬**

**用量／投与経路／スケジュール**

デュピルマブは以下の用量及び投与間隔で皮下投与した。

- 治験実施計画書改訂第 1 版の発効後に本治験に組み入れられた 6 歳以上 12 歳未満の被験者に対しては、300 mg q4w 投与を開始した。
- 治験実施計画書改訂第 1 版の発効時に既に本治験に組み入れられており、2 mg/kg 又は 4 mg/kg のいずれかの用量が投与されていた被験者に対しては、300 mg q4w 投与に切り替えた。
- 300 mg q4w 投与で効果不十分であった被験者に対しては、以下のとおり増量した（当該規定は治験実施計画書改訂第 1 版で追加）。
  - 体重が 60 kg 以上の被験者：300 mg 隔週 1 回（q2w）
  - 体重が 60 kg 未満の被験者：200 mg q2w

**救済治療**

**用量／投与経路／スケジュール**

医学的に必要な場合（耐え難い AD 症状のコントロール、AD の再燃に対する治療など）には、治験担当医師の判断で被験者に AD に対する救済治療を実施した。

外用薬による救済治療で効果不十分で、全身性薬剤による救済治療が必要になった場合、又は治験担当医師が全身性薬剤による救済治療の開始が必要と判断した場合、300 mg q4w で投与されていた被験者では、以下のとおり増量した。

1. 体重が 60 kg 以上の被験者：300 mg q2w
2. 体重が 60 kg 未満の被験者：200 mg q2w

**評価基準：**

**主要評価項目**

最終来院までの治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現割合及び発現率（人年当たりの事象に基づく）とした。

発現率は以下のとおり算出した。

- 人年当たりの TEAE 発現率：TEAE 期間の TEAE 発現件数を総人年で除したものと定義した。総人年は、全ての被験者に対する OLE 試験の TEAE 期間の合計として算出した。
- 人年当たり 1 件以上の TEAE を発現した被験者の数：1 件以上の TEAE を発現した被験者の数を治験対象集団の総人年で除したものと定義し、TEAE の初回発現リスクを示す。TEAE を発

**治験実施計画書の識別コード：**R668-AD-1434

現した被験者については、人年は TEAE 初回発現日までの期間を算出した。TEAE を発現しなかった被験者については、人年は TEAE 期間に相当した。

**副次評価項目**

安全性の副次評価項目は以下のとおりとした。

- 治験薬投与下で発現した重篤な有害事象（SAE）の発現割合及び発現率（人年当たりの事象に基づく）
- 治験薬投与下で発現した特に注目すべき有害事象の発現割合及び発現率（人年当たりの事象に基づく）

有効性評価項目を全て副次評価項目とした。

- ベースライン後の各来院時における医師による全般評価（IGA）スコアが 0 又は 1（消失又はほぼ消失）を達成した被験者の割合
- ベースライン後の各来院時における Eczema Area and Severity Index（EASI）-75（EASI スコアの先行試験のベースラインから 75%以上減少）を達成した被験者の割合
- ベースライン後の各来院時における EASI スコアの OLE 試験のベースラインからの変化率
- ベースライン後の各来院時における EASI スコアの先行試験のベースラインからの変化率
- ベースライン後の各来院時における EASI スコアの OLE 試験のベースラインからの変化量
- ベースライン後の各来院時における EASI スコアの先行試験のベースラインからの変化量
- ベースライン後の各来院時における体表面積（BSA）に占める AD 病変の割合の OLE 試験のベースラインからの変化量
- ベースライン後の各来院時における BSA に占める AD 病変の割合の先行試験のベースラインからの変化量
- ベースライン後の各来院時における SCORing Atopic Dermatitis （SCORAD）スコアの OLE 試験のベースラインからの変化率
- ベースライン後の各来院時における SCORAD スコアの先行試験のベースラインからの変化率
- 評価が予定されているベースライン後の各来院時における Children's Dermatology Life Quality Index（CDLQI）スコアの OLE 試験のベースラインからの変化量
- 評価が予定されているベースライン後の各来院時における CDLQI スコアの先行試験のベースラインからの変化量
- 治療効果の持続状況の評価#
  - 治験薬投与期間中の IGA スコア達成後*に 75%以上の来院で IGA スコアが 0 又は 1 を維持した responder（IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者）の割合#
  - Responder（IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者）について、治験薬投与期間中の IGA スコア達成後*に IGA スコアが 0 又は 1 を維持した来院の割合の中央値#

*IGA スコア達成後とは、IGA スコアが 0 又は 1 を達成した最初の来院以降を指す。

- AD の再燃の評価
  - 治験期間中の AD 再燃の回数及び年間発現率

**治験実施計画書の識別コード：**R668-AD-1434

- 治験期間中に AD 再燃が 1 回以上認められた被験者の割合

- コントロール良好な週の評価
  - 治験期間中のコントロール良好な週の割合

#Second-step analysis に関する本 CSR では、responder に該当する被験者の数が少なく、これらの評価項目に対して意味のある解析を実施することは困難であると考えたため、これらの評価項目の解析は実施しなかった。これらの評価項目の解析は、今後、最終解析に関する CSR で実施される予定である。

**手順及び評価：**

バイタルサイン、身体所見、体重、身長、臨床検査及び臨床評価より、安全性及び忍容性を評価した。被験者に対して、同意取得／アセント取得時点から最終来院までに発現した全ての有害事象を報告するよう指示した。

治験期間中の規定来院時に、IGA（AD の重症度）、EASI、SCORAD、BSA に占める AD 病変の割合、及び生活の質に関する質問票より、有効性を評価した。

血清中機能性デュピルマブ濃度、抗デュピルマブ抗体（ADA）及び探索的解析用に血清検体を採取した。バイオマーカー解析用にも血液検体を採取した。

**統計手法：**

本治験では、正式な被験者数及び検出力の算出は実施しなかった。仮説検定は実施しなかった。

安全性、PK、ADA 及びバイオマーカーのデータは記述的に要約した。

本治験では、有効性評価項目について記述統計を用いて要約した。カテゴリー変数の評価項目については割合、連続変数の評価項目については測定値並びにベースラインからの変化量及び変化率の基礎統計量を示した。

全ての測定値を解析に用い、欠測値は補完しなかった。

**解析対象集団**

治験薬が投与された全ての被験者を安全性解析対象集団とした。有効性、投与遵守／投与状況、及び全ての安全性評価項目について、安全性解析対象集団を用いて解析した。

治験薬の初回投与後に少なくとも 1 回の欠測ではない薬物濃度の結果が得られた全ての被験者を PK 解析対象集団とした。

治験薬が投与され、治験薬の初回投与後に少なくとも 1 回の欠測ではない ADA の結果が得られた全ての被験者を ADA 解析対象集団とした。

**要約：**

**被験者の内訳**

本治験の second-step analysis に関する全体集団には、データカットオフ日（2019 年 7 月 22 日）時点で組み入れられた 6 歳以上 12 歳未満の小児 368 名が含まれた。本治験の適格性の判断にはスクリーニング時の年齢を用いた。368 名のうち、282 名が 16 週間、217 名が 26 週間、39 名が 52 週間以上の投与期間を完了した。本 OLE 試験で 52 週間を完了した被験者の多く（84.6%［33/39 名］）が第 2a 相試験（R668-AD-1412 試験）から移行した被験者であり、本 second-step analysis での有効性の結果は主にこれらの被験者に焦点を当てている。368 名のうち 16 名（4.3%）が治験を中止し、このうち 2 名（0.5%）は有害事象により治験を中止した。

**安全性の結果**

6 歳以上 12 歳未満の小児におけるデュピルマブの長期投与の忍容性は良好であり、長期安全性プロフ

**治験実施計画書の識別コード：**R668-AD-1434

ファイルは、デュピルマブを投与した成人及び思春期の被験者の安全性プロファイルと同様であった。6歳以上12歳未満の小児の被験者集団では、成人及び思春期（12歳以上18歳未満）の被験者集団と比較して、デュピルマブの長期投与に関連する新たな安全性シグナルは同定されなかった。

治験期間中に1件以上のTEAEを発現した被験者は219名（59.5%）であった。これらの事象の多くは一過性であり、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。最も多く認められたTEAEは、器官別大分類別では「感染症および寄生虫症」（40.5%［149/368名］）であり、基本語別では上咽頭炎（13.0%［48/368名］）であった。ほとんどのTEAEは重症度が軽度又は中等度であり、重度のTEAEは12名（3.3%）に発現した。SAEは9名（2.4%）に発現した。治験薬との因果関係が否定できないと判断された、又は治験薬投与中止に至ったSAEは認められなかった。治験期間中に、特に注目すべき有害事象は11名（3.0%）に発現した。このうちの2件（いずれもアナフィラキシー反応）は重篤と判断された。本治験では、死亡した被験者はいなかった。治験薬投与中止又は治験中止に至ったTEAEが2件（視神経乳頭ドルーゼン及びアトピー性皮膚炎）認められた。

乳酸脱水素酵素（LDH）及び好酸球数を除き、血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査の各来院時の平均値及び中央値は、ベースラインとおおむね一致していたが、一部でベースラインからの僅かな不規則な変動が認められた。LDHの平均値は治験期間を通して低下したが、一方で好酸球数はベースラインから一過性の増加が認められた。バイタルサイン、12誘導心電図所見及び身体所見に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

**薬物動態及び免疫原性の結果**

本治験でのデュピルマブのPK及び免疫原性プロファイルは、先行試験と一致していた。特に、デュピルマブ300 mg q4w投与における定常状態のデュピルマブ濃度及び治験薬投与下で発現したADAの発現割合は、先行試験であるR668-AD-1652試験で報告された結果と同程度であった。ADAの発現割合は、R668-AD-1652試験から移行した被験者と比べてR668-AD-1412試験から移行した被験者で高かったが、R668-AD-1412試験から移行した被験者における治験薬投与下で発現したADAの発現割合及び持続性ADA反応を示した被験者の割合は、先行試験と比べて、本治験で低かった。R668-AD-1412試験では、デュピルマブの他の臨床試験で用いていない、典型的なプライム・ブースト法に準じた用法・用量を評価した。この試験の用法・用量では、デュピルマブ開発プログラムの他の臨床試験で認められた結果と比較してADAの発現割合が高く、抗体価も高かった。R668-AD-1412試験ではADAの発現割合及び抗体価が高かったが、本治験の縦断的評価では、中程度又は高抗体価のADAを示した被験者においても、デュピルマブの継続的かつ持続的な投与によりADAの抗体価が経時的に低下し、対応してデュピルマブ濃度が上昇することが示された。治験期間を通してデュピルマブ投与を継続したこれらの被験者における有効性の評価（EASIスコアのベースラインからの変化率）でもおおむね改善が認められた。ADA陽性の被験者の安全性プロファイルに対してADAが意味のある影響を及ぼすエビデンスは認められなかった。

**有効性の結果**

本治験の結果は、先行するデュピルマブの臨床試験に参加した6歳以上12歳未満の小児AD患者におけるデュピルマブの長期有効性を支持するものであった。52週以上の長期有効性は、主にR668-AD-1412試験から本OLE試験に移行し、体重に応じた用量（2 mg/kg毎週1回［qw］又は4 mg/kg qw）で投与した期間の有効性データがある33名を対象に評価した。

デュピルマブは、当該被験者集団に対して、医師評価アウトカム及び患者報告アウトカムのいずれでも、実質的かつ持続的な臨床的ベネフィットを示した。Week 16で認められた臨床的ベネフィットは、Week 52で更なる改善を示し、デュピルマブの長期投与によりWeek 88まで持続した。

IGAスコアが0又は1を達成した被験者の割合は、OLE試験のベースラインで1/33名（3.0%）、Week 16で12/32名（37.5%）、Week 52で17/33名（51.5%）、Week 88で16/31名（51.6%）であった。EASI-75

**治験実施計画書の識別コード：**R668-AD-1434

を達成した被験者の割合は、OLE 試験のベースラインで 5/33 名（15.2%）、Week 16 で 21/32 名（65.6%）、Week 52 で 28/33 名（84.8%）、Week 88 で 25/31 名（80.6%）であった。EASI スコアの先行試験（R668-AD-1412 試験）のベースラインからの平均変化率（減少は改善を示す）は、OLE 試験のベースラインで−28.74%、Week 16 で−77.97%、Week 52 で−88.22%、Week 88 で−87.44%であった。そう痒数値評価スケール（NRS）スコアの先行試験のベースラインからの平均変化率（減少は改善を示す）は、OLE 試験のベースラインで−2.29%、Week 16 で−50.52%、Week 52 で−63.87%、Week 88 で−67.73%であった。そう痒 NRS スコアが先行試験のベースラインから 4 点以上減少又はそう痒 NRS スコアが 0 を達成した被験者の割合は、OLE 試験のベースラインで 4/33 名（12.1%）、Week 16 で 20/33 名（60.6%）、Week 52 で 22/33 名（66.7%）、Week 88 で 16/23 名（69.6%）であった。

全体集団（368 名）の有効性の結果でも、6 歳以上 12 歳未満の小児において Week 16 でデュピルマブによる実質的な臨床的ベネフィットが示された。Week 28 を超える解析に含まれた被験者数は顕著に減少したが、Week 16 で認められた臨床的ベネフィットは、Week 28、Week 52 及び Week 104 を含む後期の時点でも維持された。

治験実施計画書改訂第 1 版に従って、デュピルマブ 300 mg q4w 投与で効果不十分であった被験者に対しては、デュピルマブの用法・用量を 200 mg 又は 300 mg q2w（体重に基づく）に増量することが可能であった。本治験に組み入れられた 368 名のうち、q4w 投与を少なくとも 1 回受けた被験者は 362 名であった。本 second-step analysis の時点で q2w 投与に増量した被験者は、136/362 名（37.6%）であった。重要な点として、41/362 名（11.3%）は、耐え難い AD 症状又は重症度が高い AD を認めたため、16 週間のデュピルマブ q4w 投与を完了する前に、治験担当医師の判断でデュピルマブ q2w に増量された。

**結論：**

本治験の結果から、6 歳以上 12 歳未満の小児におけるデュピルマブの長期投与の忍容性は良好であり、長期安全性プロファイルはデュピルマブを投与した成人及び思春期の被験者の安全性プロファイルと同様であった。6 歳以上 12 歳未満の小児の被験者集団では、成人及び思春期の被験者集団と比較して、デュピルマブの長期投与に関連する新たな安全性シグナルは同定されなかった。本治験に組み入れられた 6 歳以上 12 歳未満の被験者は、ベースラインの疾患重症度が高く、併存するアレルギー性疾患を有し、全身性免疫抑制薬の前治療歴を有する被験者が多かった。アンメットメディカルニーズが高いこの患者集団では、デュピルマブの長期投与により、実質的かつ持続的な臨床的ベネフィットが得られた。徴候の重症度及び範囲、症状、生活の質など AD の様々な指標で臨床的に意義のある改善が認められた。また、本治験に組み入れられた中等症の小児 AD 被験者集団における安全性プロファイルは本治験の他の被験者集団と同様であり、思春期及び成人を対象とした試験での結果とも一致していた。

## 2.8.2 有害事象

本治験中に死亡例の報告はなかった。SAE の一覧を Module 5.3.5.4 CTD 2.7.6 Listing [1.6.4]に示す。

## 2.9 R668-AD-1434 試験：生後 6 か月以上 18 歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象とした第 3 相非盲検延長試験（Third-step analysis CSR［生後 6 か月以上 6 歳未満］、海外試験／参考資料）

Module [5.3.5.2-3]

### 2.9.1 概要

**治験実施計画書の識別コード**：R668-AD-1434

**治験の標題**：

An Open-Label Extension Study to Assess the Long-Term Safety and Efficacy of Dupilumab in Patients ≥6 Months to <18 Years of Age with Atopic Dermatitis

生後6か月以上18歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象としたデュピルマブの長期安全性及び有効性を評価する非盲検延長試験

**治験責任医師又は治験調整医師**：[redacted], MD

**治験実施医療機関**：北米及び欧州連合の複数施設

**公表文献**：治験総括報告書（CSR）作成時点で該当なし

**治験期間**：

**最初の被験者の組入れ日**：2015 年 10 月 15 日

Third-step analysis **のデータカットオフ日**：2021 年 7 月 31 日

**開発のフェーズ**：第 3 相

**目的**：

**主要目的**

- 小児のアトピー性皮膚炎（AD）患者を対象にデュピルマブの長期安全性を評価する。

**副次目的**

- 小児の AD 患者を対象にデュピルマブの長期有効性を評価する。
- 小児のAD患者を対象にデュピルマブ再投与後の血清中機能性デュピルマブのトラフ濃度及び免疫原性を評価する。

**治験方法**：

本治験は、先行する AD 患者を対象としたデュピルマブの臨床試験を完了した小児の AD 患者を対象に、デュピルマブを 4 週毎に 1 回（q4w）反復皮下投与したときの長期安全性、有効性、薬物動態（PK）及び免疫原性を検討する第 3 相、非盲検延長（OLE）試験である。本治験は、third-step analysis のデータカットオフ日（2021 年 7 月 31 日）時点で進行中であった。小児の AD 患者を対象としたデュピルマブの先行試験（R668-AD-1539 試験 Part A 及び Part B）に参加していた生後 6 か月以上 6 歳未満の小児が本 OLE 試験に移行可能であった。

本治験は、スクリーニング期間（Day −28～Day −1）、投与期間（被験者の参加国・地域の規制当局から当該被験者の年齢層に対するデュピルマブの使用に関する承認を取得するまで継続される）及び後観察期間（12 週間）で構成された。

**治験実施計画書の識別コード：**R668-AD-1434

**被験者数：**

**予定**：200 名

**組入れ**：180 名

**解析**：180 名

**治験対象集団**

先行するデュピルマブの臨床試験に参加し、スクリーニング時の年齢が生後 6 か月以上 6 歳未満の AD 患者

**治験治療：**

**被験薬**

**用量／投与経路／スケジュール**

治験実施計画書改訂第 3 版では、以下の用法・用量でデュピルマブを皮下投与した。

- 3 mg/kg qw
- 6 mg/kg qw

治験実施計画書改訂第 4 版の発効以降は、以下の用法・用量でデュピルマブを皮下投与した（治験実施計画書改訂第 3 版に従って 3 mg/kg 又は 6 mg/kg qw で投与されていた R668-AD-1539 試験 Part A から本 OLE 試験に移行した被験者は以下の用法・用量に切り替えた）。

- 体重が 5 kg 以上 15 kg 未満の被験者：200 mg q4w
- 体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者：300 mg q4w

生後 6 か月以上 6 歳未満の被験者のうち数名が、体重増加により、30 kg 以上の体重区分に移行した。これらの被験者には、以下の用法・用量でデュピルマブを皮下投与した。

- 体重が 30 kg 以上 60 kg 未満の被験者：200 mg q2w

**救済治療**

**用量／投与経路／スケジュール**

医学的に必要な場合（耐え難い AD 症状のコントロール、AD の再燃に対する治療など）には、治験担当医師の判断で被験者に AD に対する救済治療を実施した。可能な場合、治験担当医師はまず high potency の外用ステロイド薬（TCS）などの外用薬の使用を検討し、7 日以上の外用薬投与後に十分な改善が得られなかった被験者に対してのみ、全身性薬剤の使用を考慮することが推奨された。

**評価基準：**

**主要評価項目**

最終来院までの治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現割合及び発現率（人年当たりの事象に基づく）とした。

発現率は以下のとおり算出した。

- 人年当たりの TEAE 発現率：TEAE 期間の TEAE 発現件数を総人年で除したものと定義した。総人年は、全ての被験者に対する OLE 試験の TEAE 期間の合計として算出した。
- 人年当たり 1 件以上の TEAE を発現した被験者の数：1 件以上の TEAE を発現した被験者の数を治験対象集団の総人年で除したものと定義し、TEAE の初回発現リスクを示す。TEAE を発

**治験実施計画書の識別コード：**R668-AD-1434

現した被験者については、人年は TEAE 初回発現日までの期間を算出した。TEAE を発現しなかった被験者については、人年は TEAE 期間に相当した。

**副次評価項目**

安全性の副次評価項目を以下のとおりとした。

- 治験薬投与下で発現した重篤な有害事象（SAE）の発現割合及び発現率（人年当たりの事象に基づく）
- 治験薬投与下で発現した特に注目すべき有害事象の発現割合及び発現率（人年当たりの事象に基づく）

有効性評価項目を全て副次評価項目とした。

- ベースライン後の各来院時における医師による全般評価（IGA）スコアが 0 又は 1（消失又はほぼ消失）を達成した被験者の割合
- ベースライン後の各来院時における Eczema Area and Severity Index（EASI）-75（EASI スコアの先行試験のベースラインから 75%以上減少）を達成した被験者の割合
- ベースライン後の各来院時における EASI スコアの OLE 試験のベースラインからの変化率
- ベースライン後の各来院時における EASI スコアの先行試験のベースラインからの変化率
- ベースライン後の各来院時における EASI スコアの OLE 試験のベースラインからの変化量
- ベースライン後の各来院時における EASI スコアの先行試験のベースラインからの変化量
- ベースライン後の各来院時における体表面積（BSA）に占める AD 病変の割合の OLE 試験のベースラインからの変化量
- ベースライン後の各来院時における BSA に占める AD 病変の割合の先行試験のベースラインからの変化量
- ベースライン後の各来院時における SCORing Atopic Dermatitis（SCORAD）スコアの OLE 試験のベースラインからの変化率
- ベースライン後の各来院時における SCORAD スコアの先行試験のベースラインからの変化率
- 4 歳以上の被験者：評価が予定されているベースライン後の各来院時における Children’s Dermatology Life Quality Index（CDLQI）スコアの OLE 試験のベースラインからの変化量
- 4 歳以上の被験者：評価が予定されているベースライン後の各来院時における CDLQI スコアの先行試験のベースラインからの変化量
- 4歳未満の被験者:評価が予定されているベースライン後の各来院時における Infants' Dermatitis Quality of Life（IDQOL）スコアの OLE 試験のベースラインからの変化量
- 4 歳未満の被験者：評価が予定されているベースライン後の各来院時における 4 歳未満の被験者に対する IDQOL スコアの先行試験のベースラインからの変化量
- 治療効果の持続状況の評価#
  - 治験薬投与期間中の IGA スコア達成後*に 75%以上の来院で IGA スコアが 0 又は 1 を維持した responder（IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者）の割合#
  - Responder（IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者）について、治験薬投与期間中の IGA

**治験実施計画書の識別コード：**R668-AD-1434

スコア達成後*にIGAスコアが0又は1を維持した来院の割合の中央値#

*IGAスコア達成後とは、IGAスコアが0又は1を達成した最初の来院以降を指す。

- ADの再燃の評価
  - 治験期間中のAD再燃の回数及び年間発現率
  - 治験期間中にAD再燃が1回以上認められた被験者の割合
- コントロール良好な週の評価
  - 治験期間中のコントロール良好な週の割合

#Third-step analysisに関する本CSRでは、responderに該当する被験者の数が少なく、これらの評価項目に対して意味のある解析を実施することは困難であると考えたため、これらの評価項目の解析は実施しなかった。これらの評価項目の解析は、今後、最終解析に関するCSRで実施される予定である。

**手順及び評価：**

バイタルサイン、身体所見、体重、身長、臨床検査及び臨床評価より、安全性及び忍容性を評価した。被験者に対して、同意取得／アセント取得時点から最終来院までに発現した全ての有害事象を報告するよう指示した。

治験期間中の規定来院時に、IGA（ADの重症度）、EASI、SCORAD、BSAに占めるAD病変の割合、及び生活の質に関する質問票より、有効性を評価した。

血清中機能性デュピルマブ濃度、抗デュピルマブ抗体（ADA）及び探索的解析用に血清検体を採取した。バイオマーカー解析用にも血液検体を採取した。

**統計手法：**

**解析方法**

本治験では、正式な被験者数及び検出力の算出は実施しなかった。仮説検定は実施しなかった。

安全性、PK、ADA及びバイオマーカーのデータは記述的に要約した。

本治験では、有効性評価項目について記述統計を用いて要約した。カテゴリー変数の評価項目については割合、連続変数の評価項目については測定値並びにベースラインからの変化量及び変化率の基礎統計量を示した。

全ての測定値を解析に用い、欠測値は補完しなかった。

**解析対象集団**

治験薬が投与された全ての被験者を安全性解析対象集団とした。有効性、投与遵守／投与状況、及び全ての安全性評価項目について、安全性解析対象集団を用いて解析した。

治験薬の初回投与後に少なくとも1回の欠測ではない薬物濃度の結果が得られた全ての被験者をPK解析対象集団とした。

治験薬が投与され、治験薬の初回投与後に少なくとも1回の欠測ではないADAの結果が得られた全ての被験者をADA解析対象集団とした。

**要約：**

**被験者の内訳**

生後6か月以上6歳未満の小児合計180名を本治験に組み入れた。その内訳は、第2相R668-AD-1539試験Part Aから移行した被験者が36名（20.0%）及び第3相プラセボ対照R668-AD-1539試験Part Bから移行した被験者が144名（80.0%）であった。データカットオフ日（2021年7月31日）時点での

**治験実施計画書の識別コード：**R668-AD-1434

本治験での総曝露期間の平均値は 37.23 週で、中央値は 21.00 週（範囲：4.0～182.4 週）であった。曝露期間は、131 名（72.8%）が 16 週以上、72 名（40.0%）が 26 週以上、27 名（15.0%）が 52 週以上、26 名（14.4%）が 78 週以上、20 名（11.1%）が 104 週以上であった。

**安全性の結果**

本治験の結果、生後 6 か月以上 6 歳未満の小児患者におけるデュピルマブの長期投与時の安全性プロファイルは、R668-AD-1539 試験 Part B で生後 6 か月以上 6 歳未満の小児患者にデュピルマブを 16 週間投与したときの安全性プロファイルと一致することが示された。生後 6 か月以上 6 歳未満の小児の被験者集団では、成人及びより年齢の高い小児の被験者集団と比較して、デュピルマブの長期投与に関連する新たな安全性シグナルは同定されなかった。

本治験では、死亡した被験者はいなかった。治験期間中に 180 名中 2 名に SAE が認められた。これらの SAE はいずれも治験薬との因果関係が否定され、治験薬の投与中止には至らず、時間の経過とともに消失した。1 名が TEAE により治験薬投与を中止した。当該 TEAE（蕁麻疹）は非重篤な事象であり、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断されたが、治療により時間経過とともに消失した。蕁麻疹は先行試験でデュピルマブを 16 週間投与した被験者に発現したが、被験者は皮膚以外の全身性病変を示唆する症状を認めず、その時点で ADA 陰性であった。

注射部位反応の発現割合は低かった（2.2%［4/180 名］）。重度又は重篤な注射部位反応の発現はなく、注射部位反応により治験薬投与を中止した被験者はいなかった。デュピルマブとの因果関係が否定できないアナフィラキシー反応を含む全身性過敏症は認められなかった。

結膜炎の発現割合は低く、重症度はほとんどが軽度又は中等度で、重篤又は投与中止に至ったものはなかった。結膜炎の多くは、従来の治療を受けて治験期間中に消失した。

生後 6 か月以上 6 歳未満の小児に比較的多く認められる感染症のマイコプラズマ性肺炎を除き、デュピルマブの長期投与後に認められたその他の重篤な感染症はなかった。180 名中 27 名（15.0%、曝露で調整した発現率［EAIR］：25.87 名/100 人年）に皮膚感染の TEAE が発現した。重度又は重篤な皮膚感染の TEAE は認められず、投与中止に至った皮膚感染の TEAE も認められなかった。

ベースライン時に重症 AD（IGA スコアが 4）を有する被験者における本治験での TEAE の解析結果から、この部分集団におけるデュピルマブの忍容性は良好であり、全体集団と比較して皮膚感染の発現割合に数値的に高い傾向（部分集団：36.0%、全体集団：15.0%）が認められた以外には、安全性プロファイルに顕著な違いがないことが示された。部分集団のデータは限られているものの、2 歳未満の被験者における安全性プロファイルは全体集団と一致していた。

全体集団における血液生化学検査及び血液学的検査の平均値及び中央値は、各来院時でベースラインとおおむね一致していたが、一部でベースラインからの僅かな不規則な変動が認められた。Week 16 に好酸球数はベースラインから一過性の増加が認められたが、その後減少し、Week 52 でベースラインと同程度となった。バイタルサインでは、臨床的に重要な変化は認められなかった。極低年齢の被験者集団で予想されていた心拍数の経時的な低下が認められた。同様に、低年齢の被験者集団の長期試験で予想されていた経時的な体重増加も認められた。

**薬物動態及び免疫原性の結果**

生後 6 か月以上 6 歳未満の小児におけるデュピルマブ 200 mg q4w 又は 300 mg q4w の PK 及び免疫原性は、先行試験の R668-AD-1539 試験 Part B の結果と一致していた。R668-AD-1539 試験 Part B と本治験での投与後 16 週間のデュピルマブのトラフ濃度は、両用量群で同程度であった。治験薬投与下で発現した ADA は、R668-AD-1539 試験 Part B から移行した被験者で 2 名にのみ認められ、いずれも低抗体価（1,000 未満）であった。先行試験の R668-AD-1539 試験 Part A でデュピルマブを低用量で単回投与した被験者では、ADA の発現割合が高かった（中程度の抗体価及び高抗体価の ADA 反応を示した被験者を含む）。12 歳以上の小児の AD 患者においてもデュピルマブの低用量単回投与後に ADA の

**治験実施計画書の識別コード：**R668-AD-1434

発現割合が高いことが観察されている。R668-AD-1539 試験 Part A は、生後 6 か月以上 6 歳未満の小児を対象としてデュピルマブの PK を初期評価するようデザインされており、被験者は本 OLE 試験に移行することができ、高頻度及び高用量でデュピルマブの長期投与を受けた。中程度の抗体価又は高抗体価の ADA 陽性反応を示した被験者の縦断的評価では、デュピルマブの継続投与により ADA 抗体価が低下し、デュピルマブ濃度の上昇及び EASI スコアの改善も認められた。

**有効性の結果**

本治験の結果は、先行するデュピルマブの臨床試験に参加した生後 6 か月以上 6 歳未満の AD 患者におけるデュピルマブの長期有効性を支持するものであった。52 週間以上の長期有効性は、主に R668-AD-1539 試験 Part A から本 OLE 試験に移行し、体重に応じた用量（3 mg/kg qw 又は 6 mg/kg qw）を投与された有効性データを有する 35 名の被験者により評価された。

この集団における解析では、デュピルマブの継続投与によるベネフィットの増加が示された。IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合は、Week 16 で 6/31 名（19.4%）、Week 52 で 11/25 名（44.0%）、Week 104 で 7/14 名（50.0%）であり、EASI-75 を達成した被験者の割合は、OLE 試験のベースラインで 1/35 名（2.9%）、Week 16 で 16/31 名（51.6%）、Week 52 で 21/24 名（87.5%）、Week 104 で 12/14 名（85.7%）であった。R668-AD-1539 試験 Part A のベースラインからの EASI スコアの平均変化率（減少が改善を示す）は、OLE 試験のベースラインで−26.99%、Week 16 で−65.49%、Week 52 で−85.84%、Week 104 で−90.29%であった。

全体集団（180 名）の有効性の結果でも、生後 6 か月以上 6 歳未満の小児において Week 16 でデュピルマブによる実質的な臨床的ベネフィットが示された。Week 28 を超える解析に含まれた被験者数は顕著に減少したが、全体集団での Week 16 で認められた臨床的ベネフィットは、Week 52 及び Week 104 を含む後期の時点でも維持された。

OLE 試験のベースライン時に重症 AD（IGA スコアが 4）を有する被験者を対象とした部分集団解析を実施した。全体集団で認められた結果と同様に、当該部分集団でも、デュピルマブの長期投与により、生後 6 か月以上 6 歳未満の小児の AD 患者において実質的かつ持続的な臨床的ベネフィットが示された。

OLE 試験のスクリーニング時の年齢が生後 6 か月以上 2 歳未満の被験者を対象とした部分集団解析も行った。被験者数が少ないにもかかわらず、当該部分集団の結果は、AD の様々な指標で全体集団の結果と一致していた。

**結論：**

本治験に組み入れられた生後 6 か月以上 6 歳未満の AD 患者は、ベースラインの疾患重症度が比較的高く、併存するアレルギー性疾患を有し、全身性ステロイド薬又は非ステロイド性免疫抑制薬の前治療歴を有する被験者が多かった。デュピルマブの長期投与では、投与開始から Week 52 までの継続投与により徐々に効果が増強し、その後の投与期間を通して効果が持続し、本被験者集団での実質的な臨床的ベネフィットが示された。ベースライン時に重症 AD を有する被験者及び 2 歳未満の被験者でも、同様に実質的かつ持続的な臨床的ベネフィットが認められた。デュピルマブの長期投与での忍容性は概して良好であり、安全性プロファイルも許容可能であった。長期投与による有害事象プロファイルは、成人被験者集団及びより年齢の高い小児被験者集団で認められたものと同様であった。本年齢層に特異的な新たな安全性シグナルは同定されなかった。デュピルマブの忍容性は、2 歳未満の被験者及びベースライン時に重症 AD を有する被験者を含む部分集団間で一貫して良好であった。生後 6 か月以上 6 歳未満の小児におけるデュピルマブ 200 mg q4w 又は 300 mg q4w 投与時の PK 及び免疫原性は、R668-AD-1539 試験 Part B と一致していた。

### 2.9.2 有害事象

本治験中に死亡例の報告はなかった。SAE の一覧を Module 5.3.5.4 CTD 2.7.6 Listing [1.6.6]に示す。